Fundamentos de Química Orgánica

3.ª edición

Paula Yurkanis Bruice

ALWAYS LEARNING

PEARSON

AL ESTUDIANTE

Bienvenido al fabuloso mundo de la química orgánica. Estás a punto de embarcarte en una excitante aventura. Este libro ha sido escrito pensando en estudiantes como tú, que se encuentran con esta materia por primera vez. El objetivo de este libro es hacer que esta aventura a través de la química orgánica sea a la vez, estimulante y divertida. Te ayudará a entender sus principios y te pedirá que los apliques a medida que vas progresando en sus páginas. Se te recordarán estos principios a intervalos frecuentes, haciendo referencia a secciones pasadas, ya superadas.

Debes empezar familiarizándote con el libro. Entre las tapas de este libro se encuentra toda la información que puedes necesitar durante el curso. La lista de «Conceptos a recordar» y el «Resumen de reacciones» al final de cada capítulo, proporciona una relación de conceptos muy útil que hay que comprender después de haber estudiado cada capítulo. El Glosario del final del libro también puede ser una importante ayuda al estudio. Los modelos moleculares y los mapas de potencial electrostático que aparecen a lo largo de todo el libro, proporcionan una visión de cómo son las moléculas en tres dimensiones y muestran la distribución de cargas dentro de una molécula. Las notas al margen son como una oportunidad del autor para inyectar recordatorios, ideas importantes y hechos a recordar. Asegúrate de leerlas.

Trabaja todos los problemas de *dentro* del capítulo. Estos son problemas clave que encontrarás al final de cada sección que permiten saber si se han entendido los conceptos y adquirido las competencias que la sección trata de trasmitir, antes de pasar a la siguiente. Algunos de estos problemas están resueltos en el texto. Las respuestas resumidas a los otros (los marcados con un diamante) se encuentran al final del libro. No pases por alto los apartados «Estrategia para la resolución de problemas» que se encuentran a lo largo de todo el texto y que hacen sugerencias prácticas de cómo abordar los tipos de problemas más importantes.

Además de los problemas que hay en el interior de cada capítulo, hay otros muchos al final del capítulo; debes intentar hacer todos los que puedas. Cuantos más resuelvas, más seguro te sentirás con esa materia y más preparado estarás para abordar los siguientes capítulos. No dejes que ningún problema llegue a fustrarte, si no puedes encontrar una respuesta en un tiempo razonable, vete al *Study Guide and Solutions Manual* para aprender la forma de abordar el problema. Más tarde, trata de resolver el problema de nuevo. No dejes de visitar www.MasteringChemistry.com donde podrás encontrar muchas herramientas para el estudio, como grupos de ejercicios (*Exercise Sets*) o una galería de imágenes interactivas de moléculas (*Interactive Molecular Gallery*), y también biografías de los químicos más importantes (*Biographical Sketches*), y otras muchas informaciones a las que puedes acceder.

El consejo más importante a recordar y a seguir, al estudiar la química orgánica es NO DESANIMARSE. Los pasos a dar para estudiar la química orgánica son bastantes simples; cada uno de ellos es relativamente fácil de superar, pero son muchos y pueden abrumar si no se va con perseverancia.

Antes del desarrollo de las teorías y de los mecanismos, la química orgánica era una materia que podía superarse sólo con memorización. Afortunadamente, esto ya no es cierto. A lo largo del libro encontrarás muchas ideas sistematizadas que permiten usar lo aprendido en una situación para predecir lo que puede suceder en otras situaciones parecidas. Así, a medida que estudies el libro y tus apuntes de clase debes estar seguro que entiendes *por qué* se produce cada hecho individual, o cada comportamiento. Por ejemplo, una vez comprendidas las razones de la reactividad, se pueden predecir la mayor parte de las reacciones. Acercarse al curso con la idea de tener que memorizar cientos de reacciones distintas, puede ser un fracaso. Habría que memorizar más de lo que es posible. El aprendizaje debe basarse en la comprensión y el razonamiento, no en la memorización. Sin embargo, de vez en cuando hay que memorizar alguna cosa; algunas reglas fundamentales o algunos nombres comunes de compuestos orgánicos. Pero esto no debe ser un problema, porque todos recordamos los nombres de las personas y de las cosas que conocemos.

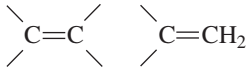
Los estudiantes que estudian química orgánica para ingresar en una escuela profesional se preguntan por qué estas escuelas dan tanta importancia a esta materia. La importancia de la química orgánica no solo está en sus contenidos. Para dominar la química orgánica es precisa la compresión de principios fundamentales y la habilidad de usarlos para analizar, clasificar y predecir. Muchas profesiones demandan estas mismas competencias.

¡Buena suerte en el estudio! Espero que te diviertas estudiando química orgánica y aprendiendo a apreciar la lógica de esta fascinante disciplina. Si tienes comentarios sobre el libro o sugerencias para mejorarlo, me encantaría conocerlos. Recuerda, los comentarios positivos son los más divertidos, pero los negativos son los más útiles.

Paula Yurkanis Bruice
pybruice@chem.ucsb.edu

Grupos funcionales más comunes

Alcano RCH_3

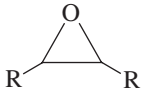
Alqueno 

internal terminal

Alquino $RC{\equiv}CR$ internal; $RC{\equiv}CH$ terminal

Nitrilo $RC{\equiv}N$

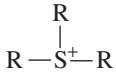
Éter $R{-}O{-}R$

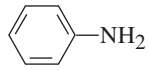
Epóxido 

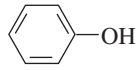
Tiol $RCH_2{-}SH$

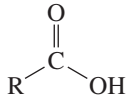
Sulfuro $R{-}S{-}R$

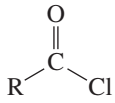
Disulfido $R{-}S{-}S{-}R$

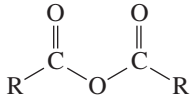
Ion sulfonio 

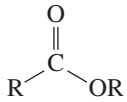
Anilina 

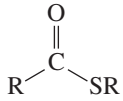
Fenol 

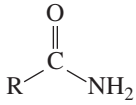
Ácido carboxílico 

Cloruro de acilo 

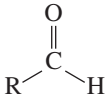
Anhídrido de ácido 

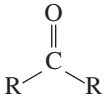
Éster 

Tioéster 

Amida 

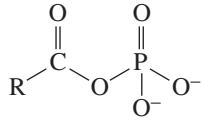
$\diagdown NHR$ $\diagdown NR_2$

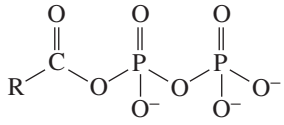
Aldehído 

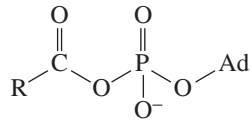
Cetona 

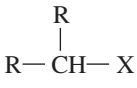
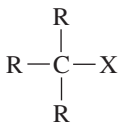
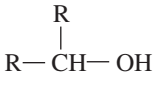
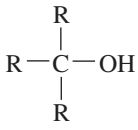
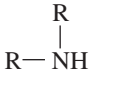
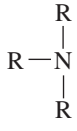
Benzeno

Piridina

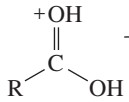
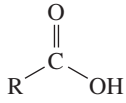
Fosfato de acilo 

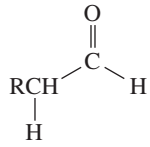
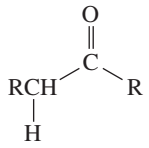
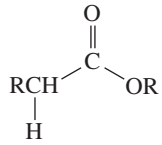
Pirofosfato de acilo 

Adenilato de acilo (Ad = adenosilo) 

	primario/a	secundario/a	terciario/a
Halogenuro de alquilo	$R{-}CH_2{-}X$ (X = F, Cl, Br, o I)		
Alcohol	$R{-}CH_2{-}OH$		
Amina	$R{-}NH_2$		

Valores aproximados de pK_a

Grupos carbonilo protonados		< 0
Alcoholes protonados		
Agua protonada		
Ácidos carboxílicos		~5
Anilina protonada		
Aminas protonadas		~10
Fenol		
Alcoholes		~15
Agua		

Carbono α (aldehído)		~20
Carbono α (cetona)		
Carbono α (éster)		~25
Aminas	RNH_2	~40
Alcanos	RCH_3	~60

Símbolos y abreviaturas

$[\alpha]$	rotación específica
α	rotación observada
Ad	adenosilo
ATP	trifosfato de adenosilo
B_0	campo magnético aplicado
Bu	butil, butilo
D	Debye, una medida de momento dipolar
δ	derivada parcial o desplazamiento químico
Δ	calor
$\Delta G^{\ddagger}$	energía Gibbs de activación
$\Delta G°$	variación de energía Gibbs estándar
$\Delta H°$	variación de entalpía estándar
$\Delta S°$	variación de entropía estándar
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
E	entgegen (en lados opuestos en la nomenclatura *E,Z*)
E_a	energía de activación
Et	etil, etilo
Et_2O	dietil éter
FAD	dinuceótido de flavina y adenina
H_2CrO_4	ácido crómico
HOCl	ácido hipocloroso
IR	infrarrojo
k	constante de velocidad
K_a	constante de disociación de un ácido
K_{eq}	constante de equilibrio
$LiAlH_4$	hidruro de litio y aluminio
MS	espectroscopia de masas
μ	momento dipolar
$NaBH_4$	borohidruro de sodio
NAD^+	dinuceótido de nicotinamida y adenina
NaOCl	hipoclorito de sodio
nm	nanómetro
RMN	resonancia magnética nuclear
pH	medida de la acidez de una disolución ($= -\log [H^+]$)
pI	punto isoeléctrico
pK_a	medida de la fuerza de un ácido ($= -\log K_a$)
PLP	fosfato de piridoxal
ppm	parte por millón (de un campo aplicado)
R	grupo alquilo, grupo derivado de un hidrocarburo
R,S	configuraciones de un centro asimétrico
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano $(CH_3)_4Si$
TPP	pirofosfato de tiamina
UV/Vis	ultravioleta/visible
X	átomo de halógeno
Z	zusammen (del mismo lado, en la nomenclatura *E,Z*)

Fundamentos de Química Orgánica

Fundamentos de Química Orgánica

TERCERA EDICIÓN

Paula Yurkanis Bruice

UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA
SANTA BÁRBARA

Traducción y revisión técnica

Juan Antonio Rodríguez Renuncio
Universidad Complutense de Madrid

Manuel Andrés Sandoval Barrantes
Universidad Nacional de Costa Rica

PEARSON

Datos de catalogación bibliográfica

Fundamentos de Química Orgánica. Tercera edición
Paula Yurkanis Bruice

PEARSON EDUCACIÓN, S.A., Madrid, 2015

ISBN: 978-84-8322-979-8

Materia: 54, Química

Formato: 215 × 270 mm Páginas: 760

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o trasformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos), si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 47)

Todos los derechos reservados.

© 2015 PEARSON EDUCACIÓN, S.A.
C/ Ribera del Loira, 28
28042 Madrid (España)
www.pearson.es

ISBN: 978-84-8322-979-8
ISBN E-BOOK: 9788483229903

Equipo editorial:
Editor: Miguel Martín-Romo

Diseñadora Senior: Elena Jaramillo

Equipo de producción:
Directora: Marta Illescas
Coordinadora: Tini Cardoso

Diseño de cubierta:
Composición: Copibook, S.L.
Impreso por: DZS GRAFIK, D.O.O., Eslovenia

Nota sobre enlaces a páginas web ajenas: este libro incluye enlaces a sitios web cuya gestión, mantenimiento y control son responsabilidad única y exclusiva de terceros ajenos a PEARSON EDUCACIÓN, S.A. Los enlaces u otras referencias a sitios web se incluyen con finalidad estrictamente informativa y se proporcionan en el estado en que se encuentran en el momento de publicación sin garantías, expresas o implícitas, sobre la información que se proporcione en ellas. Los enlaces no implican el aval de PEARSON EDUCACIÓN S.A. a tales sitios, páginas web, funcionalidades y sus respectivos contenidos o cualquier asociación con sus administradores. En consecuencia, PEARSON EDUCACIÓN S.A., no asume responsabilidad alguna por los daños que se puedan derivar de hipotéticas infracciones de los derechos de propiedad intelectual y/o industrial que puedan contener dichos sitios web ni por las pérdidas, delitos o los daños y perjuicios derivados, directa o indirectamente, del uso de tales sitios web y de su información. Al acceder a tales enlaces externos de los sitios web, el usuario estará bajo la protección de datos y políticas de privacidad o prácticas y otros contenidos de tales sitios web y no de PEARSON EDUCACIÓN S.A.

Este libro ha sido impreso con papel y tintas ecológicos

Agradecimientos

La editorial Pearson agradece la colaboración en este proyecto a las siguientes personas:

Alejandra Gamboa Jiménez
Lourdes Quesada Bermúdes
Universidad Latina

Víctor Hugo Soto Tellini
José Francisco Ciccio Alberti
Universidad de Costa Rica

Ricardo Coy Herrera
Instituto Tecnológico de Costa Rica

Javier Alpizar Cordero
Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED)

Yendry Carvajal Miranda
Ilena Vega Guzmán
Universidad Nacional de Costa Rica

Dra. Carola Gallo-Rodriguez
Departamento de Química Orgánica
CIHIDECAR-CONICET-FCEN
Universidad de Buenos Aires
Argentina

Contenido abreviado

Prefacio XIX

Acerca de la autora XXIII

CAPÍTULO 1 Repaso de Química General: estructura electrónica y enlace 1

CAPÍTULO 2 Ácidos y bases: fundamental para entender la Química Orgánica 40

TUTORIAL Ácidos y bases 65

CAPÍTULO 3 Introducción a los compuestos orgánicos 73

CAPÍTULO 4 Isomería. Disposición de los átomos en el espacio 116

CAPÍTULO 5 Alquenos 148

TUTORIAL Un ejercicio de dibujo de flechas curvas: empujando electrones 174

CAPÍTULO 6 Reacciones de alquenos y alquinos 182

CAPÍTULO 7 Electrones deslocalizados y su efecto en la estabilidad, pK_a, y productos de reacción • La aromaticidad y reacciones del benceno 214

TUTORIAL Dibujo de estructuras de resonancia 255

CAPÍTULO 8 Reacciones de sustitución y eliminación de los halogenuros de alquilo 263

CAPÍTULO 9 Reacciones de los alcoholes, éteres, epóxidos, aminas y tioles 303

CAPÍTULO 10 Determinación de la estructura de compuestos orgánicos 339

CAPÍTULO 11 Reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados 393

CAPÍTULO 12 Reacciones de aldehídos y cetonas • Más reacciones de los derivados de ácidos carboxílicos 431

CAPÍTULO 13 Reacciones en el carbono α de los compuestos carbonílicos 461

CAPÍTULO 14 Radicales 485

CAPÍTULO 15 Polímeros sintéticos 499

CAPÍTULO 16 Química Orgánica de los carbohidratos 525

CAPÍTULO 17 Química Orgánica de aminoácidos, péptidos y proteínas 549

CAPÍTULO 18 Reacciones catalizadas por enzimas • Química Orgánica de las vitaminas 581

CAPÍTULO 19 Química Orgánica de las rutas metabólicas 627

CAPÍTULO 20 Química Orgánica de los lípidos 652

CAPÍTULO 21 Química de los ácidos nucleicos 668

APÉNDICE I Propiedades físicas de los compuestos orgánicos 691

APÉNDICE II Tablas espectrocópicas 698

Respuesta a los problemas seleccionados 703

Glosario 709

Créditos de las fotografías 719

Índice 721

Contenido

1 Repaso de Química General: estructura electrónica y enlace 1

COMPUESTOS ORGÁNICOS NATURALES Y SINTÉTICOS 2

1.1 La estructura del átomo 3
1.2 Distribución de los electrones en el átomo 4
1.3 Enlaces iónico y covalente 6
1.4 Representación de la estructura de un compuesto 12

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 14

1.5 Orbitales atómicos 17
1.6 Formación de enlaces covalentes 18
1.7 Enlaces simples en compuestos orgánicos 19
1.8 Formación de dobles enlaces: los enlaces del eteno 22

DIAMANTE, GRAFITO, GRAFENO Y FULLERENOS: SUSTANCIAS QUE SOLO CONTIENEN ÁTOMOS DE CARBONO 24

1.9 Formación de triples enlaces: los enlaces del etino 24
1.10 Enlaces en el catión metilo, en el radical metilo y en el anión metilo 26
1.11 Enlaces en el amoníaco y en el ion amonio 28
1.12 Enlaces en el agua 29

EL AGUA, UN COMPUESTO BÁSICO PARA LA VIDA 30

1.13 Enlaces en un haluro de hidrógeno 30
1.14 Resumen: hibridación, longitud de enlace, energía de enlace y ángulos de enlace

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 34

1.15 El momento dipolar de las moléculas 35

CONCEPTOS A RECORDAR 36 ■ PROBLEMAS 37

2 Ácidos y bases: concepto fundamental para entender la Química Orgánica 40

2.1 Introducción a los Ácidos y Bases 40
2.2 pK_a y pH 42

LLUVIA ÁCIDA 44

2.3 Ácidos y Bases orgánicas 44

AMINAS VENENOSAS 45

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 47

2.4 Predicción del resultado de una reacción ácido–base 48
2.5 Determinación de la posición de equilibrio 48
2.6 Influencia de la estructura de un ácido sobre su valor de pK_a 49
2.7 Efecto de los sustituyentes sobre la fuerza de un ácido 53

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 54

2.8 Introducción de los electrones deslocalizados 55

EL FOSAMAX PREVIENE LOS HUESOS DE SER DESCALCIFICADOS 56

2.9 Resumen de los factores que determinan la fuerza de un ácido 57
2.10 Influencia de la estructura de un compuesto orgánico sobre el pH 58

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 59

LA ASPIRINA DEBE ESTAR EN SU FORMA BÁSICA PARA SER FISIOLÓGICAMENTE ACTIVA 60

Nuevo capítulo de Química de Ácidos y Bases, que refuerza los conceptos fundamentales y las competencias necesarias para los futuros temas de Química Orgánica

MasteringChemistry®
para Química Orgánica

Las tutorías de MasteringChemistry le guiarán a través de distintos temas de la química, con tutorías específicas que proporcionan atención individual. Estas tutorías están diseñadas para guiarnos con ayudas y con respuestas específicas a nuestras necesidades. Además, para los ácidos y bases existen las siguientes tutorías:

- Ácidos y bases: fuerza de las bases el efecto del pH sobre su estructura.
- Ácidos y bases: factores que influyen en la fuerza de los ácido.
- Ácidos y bases: predicción de la posición de equilibrio
- Ácidos y bases: definiciones

2.11 Disoluciones amortiguadoras (tampón) 61
LA SANGRE: UNA DISOLUCIÓN TAMPONADA (AMORTIGUADA) 61
CONCEPTOS A RECORDAR 62 ■ PROBLEMAS 63

TUTORIAL ÁCIDOS Y BASES 65

Nueva aportación. Las tutorías ayudan al estudiante a desarrollar y a practicar su capacidad de resolver los problemas más importantes.

3 Introducción a los compuestos orgánicos 73

3.1 Nomenclatura de los radicales alquilo 76
COMPUESTOS MALOLIENTES 77
3.2 Nomenclatura de los alcanos 80
¿CÓMO SE DETERMINA EL ÍNDICE OCTANO DE LA GASOLINA? 82
3.3 Nomenclatura de los cicloalcanos. Esqueleto estructural 83
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 84
3.4 Nomenclatura de los halogenuros de alquilo 86
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 86
3.5 Clasificación de los halogenuros de alquilo, alcoholes y aminas 87
LAS NITROSAMINAS Y EL CÁNCER 87
3.6 Estructura de los halogenuros de alquilo, alcoholes, éteres y aminas 88
3.7 Interacciones no covalentes 90
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 93
MEDICAMENTOS UNIDOS A SUS RECEPTORES 94
3.8 Factores que influyen en la solubilidad de los compuestos orgánicos 94
MEMBRANAS CELULARES 97
3.9 Rotación carbono-carbono de un simple enlace 97
3.10 Algunos cicloalcanos tienen tensión de enlace 100
VON BAEYER, EL ÁCIDO BARBITÚRICO Y LOS PANTALONES VAQUERO 101
3.11 Confórmeros del ciclohexano 101
3.12 Confórmeros del ciclohexano monosustituido 104
ALMIDÓN Y CELULOSA: AXIAL Y ECUATORIAL 105
3.13 Confórmeros del ciclohexano disustituido 106
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 106
3.14 Anillos de ciclohexano fusionados 109
EL COLESTEROL Y LAS ENFERMEDADES DEL CORAZÓN 110
TRATAMIENTO CLÍNICO DEL COLESTEROL 110
CONCEPTOS A RECORDAR 111 ■ PROBLEMAS 111

Nuevo tratamiento de los estereoisómeros por delante de las reacciones de los alcanos

4 Isomería: Disposición de los átomos en el espacio 116

4.1 La isomería *cis–trans* resulta de una rotación restringida 117
INTERCONVERSIÓN *CIS–TRANS* EN LA VISIÓN 120
4.2 Nomenclatura de isómeros geométricos. Sistema *E,Z* 120
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 123
4.3 Un objeto quiral tiene una imagen especular no superponible 123
4.4 La quiralidad de una molécula se debe a un centro asimétrico 124
4.5 Isómeros con un centro asimétrico 125
4.6 Dibujo de enantiómeros 126
4.7 Nomenclatura de enantiómeros. Sistema *R,S* 126
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 128
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 129
4.8 Los compuestos quirales son ópticamente activos 130
4.9 Especificidad de las medidas de rotación 132
4.10 Isómeros con más de un centro asimétrico 134
4.11 Estereoisómeros de compuestos cíclicos 135
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 136
4.12 Los compuestos meso tienen centros asimétricos pero son ópticamente inactivos 137
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 139

4.13 Receptores 140
LOS ENANTIÓMEROS DE LA TALIDOMIDA 142
4.14 Separación de enantiómeros 142
FÁRMACOS QUIRALES 143
CONCEPTOS A RECORDAR 143 ■ PROBLEMAS 144

5 Alquenos 148

FEROMONAS 149
5.1 Nomenclatura de los alquenos 149
5.2 Reactividad de los compuestos orgánicos según su grupo funcional 152
5.3 Reactividad de los alquenos. Las flechas curvas indican el flujo de electrones 153
LAS FLECHAS CURVAS 155
5.4 Termodinámica: ¿cuánto producto se forma? 157
5.5 Cómo aumentar la cantidad de producto formado en una reacción 159
5.6 Uso de datos de ΔH° para determinar la estabilidad relativa de los alquenos 160
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 161
GRASAS TRANS 164
5.7 Cinética: ¿con qué velocidad de forma el producto? 164
5.8 La velocidad de una reacción química 166
5.9 Diagrama de la reacción del 2–buteno con HBr 166
5.10 Catálisis 168
5.11 Catálisis enzimática 169
CONCEPTOS A RECORDAR 171 ■ PROBLEMAS 172

TUTORIAL UN EJERCICIO DE DIBUJO DE FLECHAS CURVAS: EMPUJANDO ELECTRONES 174

6 Reacciones de alquenos y alquinos 182

QUÍMICA SOSTENIBLE/VERDE: EL OBJETIVO DE LA SOSTENIBILIDAD 183
6.1 Adición de un halogenuro de hidrógeno a un alqueno 183
6.2 La estabilidad del carbocatión depende del número de grupos alquilo unidos al carbono cargado positivamente 184
6.3 Las reacciones de adición electrófila son regioselectivas 187
¿CUÁLES SON MÁS PELIGROSOS: LOS PESTICIDAS NATURALES O LOS SINTÉTICOS? 189
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 189
6.4 Un carbocatión se transpone si puede formar un carbocatión más estable 191
6.5 Adición de agua a un alqueno 193
6.6 Estereoquímica de las reacciones de los alquenos 194
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 196
6.7 Estereoquímica de las reacciones enzimáticas 197
6.8 Las moléculas biológicas pueden distinguir los enantiómeros 198
6.9 Introducción a los alquinos 199
ALQUINOS SINTÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON 200
¿PORQUÉ SON TAN CAROS LOS MEDICAMENTOS? 201
6.10 Nomenclatura de los alquinos 201
ALQUINOS SINTÉTICOS EN EL CONTROL DE NATALIDAD 202
6.11 Estructura de los alquinos 203
6.12 Propiedades físicas de los hidrocarburos insaturados 203
6.13 Adición de un halogenuro de hidrógeno a un alquino 204
6.14 Adición de agua a un alquino 205
6.15 Adición de hidrógeno a un alquino 207
CONCEPTOS A RECORDAR 208 ■ RESUMEN DE REACCIONES 209 ■ PROBLEMAS 210

MasteringChemistry®
para Química Orgánica

Las tutorías de MasteringChemistry le guiarán a través de distintos temas de la química, con tutorías específicas que proporcionan atención individual. Estas tutorías están diseñadas para guiarnos con ayudas y con respuestas específicas a nuestras necesidades. Además, para los ácidos y bases existen las siguientes tutorías:

- Un ejercicio de dibujo de flechas curvas: empujando electrones.
- Un ejercicio de dibujo de flechas curvas: predicción del movimiento de los electrones.
- Un ejercicio de dibujo de flechas curvas: interpretación del movimiento de los electrones.

MasteringChemistry®
para Química Orgánica

Las tutorías de MasteringChemistry le guiarán a través de distintos temas de la química, con tutorías específicas que proporcionan atención individual. Estas tutorías están diseñadas para guiarnos con ayudas y con respuestas específicas a nuestras necesidades. Además, para los ácidos y bases existen las siguientes tutorías:

- Dibujo de estructuras de resonancia I.
- Dibujo de estructuras de resonancia II.
- Dibujo de estructuras de resonancia de bencenos sustituidos.

7 Electrones deslocalizados y su efecto en la estabilidad, pK_a, y productos de reacción • Aromaticidad y reacciones del benceno 214

7.1 Los electrones deslocalizados explican la estructura del benceno 215
EL SUEÑO DE KEKULÉ 217
7.2 Los enlaces del benceno 217
7.3 Estructuras resonantes e híbridos de resonancia 218
7.4 Dibujo de estructuras resonantes 219
LA DESLOCALIZACIÓN DE ELECTRONES AFECTA A LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LAS PROTEÍNAS 222
7.5 Estabilidad de las estructuras resonantes 222
7.6 La energía de deslocalización es un factor de estabilidad 224
7.7 Los electrones deslocalizados aumentan la estabilidad 225
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 227
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 228
7.8 Los electrones deslocalizados afectan a los valores de pK_a 228
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 231
7.9 Efectos electrónicos 231
7.10 Los electrones deslocalizados pueden afectar a los productos de una reacción 234
7.11 Reacciones de los dienos 235
7.12 La reacción de Diels–Alder es una reacción de adición 1,4 238
7.13 El benceno es un compuesto aromático 240
7.14 Los dos criterios de aromaticidad 241
7.15 Aplicación de los criterios de aromaticidad 242
FULLERENOS 242
7.16 Reacciones del benceno 244
7.17 Mecanismo de las reacciones de sustitución aromática electrófila 245
LA TIROXINA 247
7.18 Resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos 248

CONCEPTOS A RECORDAR 249 ■ RESUMEN DE REACCIONES 249 ■ PROBLEMAS 250

Nuevo tratamiento: el resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos, permite al estudiante ver que las familias de compuestos orgánicos reaccionan de forma similar.

TUTORIAL DIBUJO DE ESTRUCTURAS DE RESONANCIA 255

8 Reacciones de sustitución y eliminación de halogenuros de alquilo 263

DDT: UNA SÍNTESIS DE ORGANOHALOGENURO QUE MATA LAS PLAGAS DE INSECTOS 264
8.1 Mecanismo de una reacción S_N2 265
8.2 Factores que afectan a las reacciones S_N2 269
¿POR QUÉ LOS ORGANISMOS VIVOS SE COMPONEN DE CARBONO, Y NO DE SILICIO? 273
8.3 Mecanismo de una reacción S_N1 273
8.4 Factores que afectan a las reacciones S_N1 276
8.5 Comparación de las reacciones S_N1 y S_N2 277
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 277
COMPUESTOS ORGANOHALOGENUROS NATURALES QUE DEFIENDEN DE LOS DEPREDADORES 279
8.6 Reacciones intramoleculares frente a intermoleculares 279
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 281
8.7 Reacciones de eliminación de halogenuros de alquilo 281
8.8 Los productos de una reacción de eliminación 283
8.9 Reactividades relativas de los halogenuros de alquilo 287
EL PREMIO NOBEL 288
8.10 ¿Qué reacciones puede dar un halogenuros de alquilo terciario: reacciones S_N2/E2 o reacciones S_N1/E1? 288
8.11 Competición entre sustitución y eliminación 289

8.12 Efecto disolvente 292
EL EFECTO SOLVATACIÓN 292
8.13 Las reacciones de sustitución en síntesis 296
CONCEPTOS A RECORDAR 297 ■ RESUMEN DE REACCIONES 298 ■ PROBLEMAS 299

9 Reacciones de los alcoholes, éteres, epóxidos, aminas y tioles 303

9.1 Nomenclatura de los alcoholes 303
ALCOHOL DE GRANO Y ALCOHOL DE MADERA 305
9.2 Protonación de un alcohol para una sustitución nucleófila 306
9.3 Activación de un grupo OH por sustitución nucleófila en una célula 308
LA INCAPACIDAD DE REALIZAR REACCIONES S_N2 PRODUCE UN TRASTORNO CLÍNICO GRAVE 310
9.4 Reacciones de eliminación de alcoholes: deshidratación 310
9.5 Oxidación de alcoholes 313
CONTENIDO DE ALCOHOL EN SANGRE 315
TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO CON ANTABUSE 315
ENVENENAMIENTO CON METANOL 316
9.6 Nomenclatura de los éteres 316
9.7 Reacciones de sustitución nucleófila de éteres 317
ANESTÉSICOS 319
9.8 Reacciones de sustitución nucleófila de epóxidos 319
9.9 Utilización de la estabilidad del carbocatión para determinar la carcinogenicidad de un óxido de areno 323
BENZO[α]PIRENO Y CÁNCER 325
LOS DESHOLLINADORES Y EL CÁNCER 326
9.10 Las aminas no dan reacciones de sustitución o eliminación 326
ALCALOIDES 327
COMPUESTOS LÍDER PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS 328
9.11 Tioles, sulfuros y sales de sulfonio 328
GAS MOSTAZA: UN AGENTE DE LA GUERRA QUÍMICA 329
AGENTES ALQUILANTES COMO FÁRMACOS CONTRA EL CÁNCER 330
9.12 Agentes metilantes utilizados en química y los utilizados por las células 330
ERRADICACIÓN DE TERMITAS 331
S-ADENOSILMETIONINA: UN ANTIDEPRESIVO NATURAL 332
9.13 Resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos 332
CONCEPTOS A RECORDAR 333 ■ RESUMEN DE REACCIONES 333 ■ PROBLEMAS 335

10 Determinación de la estructura de compuestos orgánicos 339

10.1 Espectrometría de masas 340
10.2 El espectro de masas • Fragmentación 341
10.3 Cálculo de la fórmula molecular a partir del valor m/z del ión molecular 343
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 344
10.4 Isótopos en espectrometría de masas 345
10.5 Fórmulas moleculares a partir de la espectrometría de masas de alta resolución 346
10.6 Patrones de fragmentación 347
10.7 Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas 348
LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN CIENCIAS FORENSES 348
10.8 La espectroscopia y el espectro electromagnético 348
10.9 Espectroscopia infrarroja 350
10.10 Bandas de absorción características en infrarrojo 351
10.11 Intensidad en las bandas de absorción 351
10.12 Posición de las bandas de absorción 352
10.13 La posición y forma de una banda de absorción depende de la deslocalización de electrones, la donación e inducción de electrones y de los enlaces de hidrógeno 352
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 354

10.14 Ausencia de bandas de absorción 357
10.15 Interpretación de un espectro infrarrojo 358
10.16 Espectroscopia ultravioleta y visible 359
LUZ ULTRAVIOLETA Y LOCIONES DE PROTECCIÓN SOLAR 360
10.17 Efecto de la conjugación sobre λ_{max} 361
10.18 El espectro visible y el color 362
¿QUÉ HACE QUE LOS ARÁNDANOS SEAN AZULES Y LAS FRESAS ROJAS? 363
10.19 Algunos usos de la espectroscopia UV/VIS 363
10.20 Introducción a la espectroscopia RMN 364
NIKOLA TESLA (1856-1943) 365
10.21 El apantallamiento hace que los diferentes hidrógenos muestren señales a frecuencias diferentes 366
10.22 El número de señales en un espectro RMN de ^{1}H 367
10.23 El desplazamiento químico indica la distancia de una señal a la señal de referencia 368
10.24 Posiciones relativas de las señales RMN de ^{1}H 369
10.25 Valores característicos de desplazamientos químicos 369
10.26 La integración de las señales RMN revela el número relativo de protones que produce cada señal 371
10.27 El desdoblamiento de señales cumple la regla del $N + 1$ 373
10.28 Ejemplos de espectros RMN de ^{1}H 376
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 378
10.29 Espectroscopia RMN de ^{13}C 379
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 382
LA RMN UTILIZADA EN MEDICINA SE CONOCE COMO «IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA» 383
CONCEPTOS A RECORDAR 384 ■ PROBLEMAS 385

11 Reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados 393

11.1 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos y sus derivados 395
LA PÍLDORA PARA DORMIR DE LA NATURALEZA 397
11.2 Estructuras de ácidos carboxílicos y sus derivados 398
11.3 Propiedades físicas de los compuestos carbonílicos 399
11.4 Reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados 399
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 401
11.5 Reactividad relativa de los ácidos carboxílicos y sus derivados 402
11.6 Reacciones de los cloruros de acilo 403
11.7 Reacciones de los ésteres 404
11.8 Hidrólisis y transesterificación de ésteres con catálisis ácida 406
11.9 Hidrólisis de ésteres promovida por el ion hidróxido 409
ASPIRINA, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS E INHIBIDORES DE COX–2 410
11.10 Reacciones de ácidos carboxílicos 412
11.11 Reacciones de aminas 413
LOS DÁLMATAS: NO SE DEBE JUGAR CON LA MADRE NATURALEZA 414
11.12 Hidrólisis y alcoholisis de amidas con catálisis ácida 414
EL DESCUBRIMIENTO DE LA PENICILINA 416
PENICILINA Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS 416
PENICILINAS DE USO CLÍNICO 417
UNA PENICILINA SEMISINTÉTICA 417
11.13 Nitrilos 418
11.14 Anhídridos de ácido 419
LO QUE REALMENTE DETECTAN LOS PERROS ANTIDROGAS 421
11.15 Activacion de los ácidos carboxílicos 421
11.15 Activacion celular de los ácidos carboxílicos 422
IMPULSOS NERVIOSOS, PARÁLISIS E INSECTICIDAS 425
CONCEPTOS A RECORDAR 426 ■ RESUMEN DE REACCIONES 426 ■ PROBLEMAS 428

12 Reacciones de aldehídos y cetonas • Más reacciones de los derivados de ácidos carboxílicos 431

12.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas 432
BUTANODIONA: UN COMPUESTO DESAGRADABLE 433
12.2 Reactividades relativas de los compuestos carbonílicos 434
12.3 Reacciones de aldehídos y cetonas 435
12.4 Compuestos organometálicos 435
12.5 Reacciones de compuestos carbonílicos con los reactivos de Grignard 437
SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS 439
FÁRMACOS SEMISINTÉTICOS 440
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 441
12.6 Reacciones de aldehídos y cetonas con el ion cianuro 441
12.7 Reacciones de compuestos carbonílicos con el ion hidruro 442
12.8 Reacciones de aldehídos y cetonas con las aminas 445
LA CASUALIDAD EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS 448
12.9 Reacciones de aldehídos y cetonas con alcoholes 449
LOS HIDRATOS DE CARBONO FORMAN HEMIACETALES Y ACETALES 451
12.10 Adición nucleófila a aldehídos y cetonas α,β–insaturados 451
12.11 Adición nucleófila a derivados de ácidos carboxílicos α,β–insaturados 453
INTERCONVERSIÓN CIS–TRANS CATALIZADA ENZIMÁTICAMENTE 453
12.12 Reacciones de adición conjugada en sistemas biológicos 454
QUIMIOTERAPIA CONTRA EL CANCER 454

CONCEPTOS A RECORDAR 455 ■ RESUMEN DE REACCIONES 455 ■ PROBLEMAS 457

13 Reacciones en el carbono α de los compuestos carbonílicos 461

13.1 La acidez de un hidrógeno α 462
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 464
13.2 Tautomería ceto-enólica 464
13.3 Interconversión ceto-enólica 465
13.4 Alquilación de iones enolato 467
LA SÍNTESIS DE LA ASPIRINA 468
13.5 La adición aldólica forma β-hidroxialdehídos o β-hidroxicetonas 468
13.6 La deshidratación de productos de adición aldólica genera aldehídos y cetonas α,β-insaturados 470
13.7 Adición aldólica cruzada 471
CÁNCER DE MAMA E INHIBIDORES DE LA AROMATASA 472
13.8 La condensación Claisen forma un β-ceto éster 472
13.9 El CO_2 se puede eliminar de los ácidos carboxílicos con un grupo carbonilo en la posición 3 475
13.10 Reacciones en el carbono α en las células 476
13.11 Resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos

CONCEPTOS A RECORDAR 480 ■ RESUMEN DE REACCIONES 481 ■ PROBLEMAS 482

14 Radicales 485

14.1 Los alcanos son compuestos poco reactivos 485
GAS NATURAL Y PETRÓLEO 486
COMBUSTIBLES FÓSILES: UNA FUENTE DE ENERGÍA PROBLEMÁTICA 486
14.2 Cloración y bromación de alcanos 487
POR QUÉ A LOS RADICALES NO SE LES DEBE LLAMAR RADICALES LIBRES 488
14.3 La estabilidad de un radical depende del número de grupos alquilo unidos al carbono con el electrón desapareado 488

14.4 La distribución de productos depende de la estabilidad de los radicales 489
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 490
14.5 Estereoquímica de las reacciones de sustitución por radicales 491
14.6 Formación de peróxidos explosivos 492
14.7 Reacciones con radicales que ocurren en los sistemas biológicos 493
EL CAFÉ DESCAFEINADO Y EL TEMOR AL CÁNCER 494
CONSERVANTES ALIMENTICIOS 495
¿ES EL CHOCOLATE UN ALIMENTO SALUDABLE? 495
14.8 Radicales y el ozono estratosférico 496
SANGRE ARTIFICIAL 497

CONCEPTOS A RECORDAR 497 ■ RESUMEN DE REACCIONES 497 ■ PROBLEMAS 498

15 Polímeros sintéticos 499

15.1 Hay dos clases de polímeros sintéticos 500
15.2 Polímeros en cadena 501
EL TEFLÓN: UN DESCUBRIMIENTO ACCIDENTAL 504
SÍMBOLOS DE RECICLAJE 505
15.3 Estereoquímica de la polimerización. Catálisis de Ziegler-Natta 510
15.4 Compuestos orgánicos que pueden conducir la electricidad 511
15.5 Polimerización de dienos. Caucho natural y sintético 512
15.6 Copolímeros 514
NANOCONTEDEDORES 514
15.7 Polímeros por etapas 515
15.8 Clases de polímeros por etapas 515
PREOCUPACIONES DE SALUD: EL BISFENOL A Y LOS FTALATOS 519
DISEÑO DE POLÍMEROS 519
15.9 Polímeros reciclables 521
15.10 Polímeros biodegradables 521

CONCEPTOS A RECORDAR 522 ■ PROBLEMAS 523

16 Química Orgánica de los carbohidratos 525

16.1 Clasificación de los carbohidratos 526
16.2 Notación D y L 527
16.3 Configuraciones de las aldosas 528
16.4 Configuraciones de las cetosas 529
16.5 Reacciones de los monosacáridos en medio básico 530
MEDIDA DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE EN LA DIABETES 531
16.6 Los monosacáridos forman hemiacetales cíclicos 532
VITAMINA C 534
16.7 La glucosa es la aldohexosa más estable 535
16.8 Formación de glicósidos 536
16.9 Disacáridos 538
INTOLERANCIA A LA LACTOSA 539
16.10 Polisacáridos 540
¿PORQUÉ EL DENTISTA TIENE RAZÓN? 541
LA HEPARINA: UN ANTICOAGULANTE NATURAL 541
CONTROL DE PULGAS 543
16.11 Carbohidratos de la superficie celular 543
16.12 Edulcorantes artificiales 544
INGESTA DIARIA ADMISIBLE 546

CONCEPTOS A RECORDAR 546 ■ RESUMEN DE REACCIONES 547 ■ PROBLEMAS 547

17 Química Orgánica de aminoácidos péptidos y proteínas 549

17.1 Nomenclatura de los aminoácidos 550
PROTEÍNAS Y NUTRICIÓN 553
17.2 Configuración de los aminoácidos 554
AMINOÁCIDOS Y ENFERMEDADES 554
17.3 Propiedades ácido-base de los aminoácidos 555
17.4 El punto isoeléctrico 556
17.5 Separación de aminoácidos 557
ABLANDADORES O SUAVIZADORES DE AGUA: EJEMPLOS DE CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO CATIÓNICO 560
17.6 Síntesis de aminoácidos 561
17.7 Resolución de mezclas racémicas de aminoácidos 562
17.8 Enlaces peptidicos y enlaces disulfuro 563
EUFORIA DEL CORREDOR 564
DIABETES 566
CABELLO: LACIO O RIZADO 566
17.9 Introducción a la estructura de las proteínas 567
ESTRUCTURA PRIMARIA Y RELACIONES TAXONÓMICAS 567
17.10 Determinación de la estructura primaria de un polipéptido o una proteína 567
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 569
17.11 Estructura secundaria 572
17.12 Estructura terciaria 574
ENFERMEDADES CAUSADAS POR EL PLEGAMIENTO ERRÓNEO DE PROTEÍNAS 575
17.13 Estructura cuaternaria 576
17.14 Desnaturalización de proteínas 577
CONCEPTOS A RECORDAR 577 ■ PROBLEMAS 578

18 Reacciones catalizadas por enzimas • Química Orgánica de las vitaminas 581

18.1 Reacciones catalizadas por enzimas 581
18.2 Una reacción enzimática que incluye dos reacciones S_N2 secuenciales 584
FUNCIONAMIENTO DEL TAMIFLU 585
18.3 Una reacción enzimática que recuerda la hidrólisis de un éster y una amida con catálisis ácida 588
18.4 Una reacción enzimática que recuerda la trasposición enodiólica con catálisis básica 590
18.5 Una reacción enzimática que recuerda la adición retroaldólica 592
18.6 Vitaminas y coenzimas 593
VITAMINA B_1 595
18.7 Niacina: la vitamina necesaria para muchas reacciones redox 595
DEFICIENCIA DE NIACINA 596
18.8 Riboflamina: otra vitamina que se usa para reacciones redox 600
18.9 Vitamina B1: la vitamina necesaria para transferir un grupo acilo 603
TRATAMIENTO DE LA RESACA CON VITAMINA B_1 606
18.10 Vitamina H: la vitamina necesaria para la carboxilación de un carbono α 608
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 610
18.11 Vitamina B_6: la vitamina necesaria para las transformaciones de aminoácidos 610
VALORACIÓN DE DAÑOS DESPUÉS DE UN ATAQUE CARDIACO 614
18.12 Vitamina B_{12}: la vitamina necesaria para ciertas isomerizaciones 615
18.13 Ácido fólico: la vitamina necesaria para la transferencia de un carbono 617
LOS PRIMEROS ANTIBIÓTICOS 618
INHIBIDORES COMPETITIVOS 621
DROGAS CONTRA EL CANCER Y EFECTOS SECUNDARIOS 621

18.14 Vitamina K: la vitamina necesaria para la carboxilación del glutamato 621
ANTICOAGULANTES 622
DEMASIADO BRÓCOLI 623
CONCEPTOS A RECORDAR 623 ■ PROBLEMAS 624

19 Química Orgánica de las rutas metabólicas 627
DIFERENCIAS EN EL METABOLISMO 628
19.1 El ATP se utiliza en reacciones de fosforilación 628
¿POR QUÉ LA NATURALEZA ESCOGIÓ LOS FOSFATOS? 629
19.2 Los enlaces de fosfoanhídrido son de «alta energía» 629
19.3 Las cuatro etapas del catabolismo 630
19.4 El catabolismo de las grasas 631
19.5 El catabolismo de los carbohidratos 634
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 638
19.6 El destino del piruvato 638
19.7 El catabolismo de las proteínas 639
FENILCETONURIA (PKU): UN ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO 641
19.8 Ciclo del ácido cítrico 641
19.9 Fosforilación oxidativa 644
TASA DE METABOLISMO BASAL 645
19.10 Anabolismo 645
19.11 Gluconeogénesis 646
19.12 Regulación de las rutas metabólicas 647
19.13 Síntesis de aminoácidos 648
CONCEPTOS A RECORDAR 649 ■ PROBLEMAS 650

20 Química Orgánica de los lípidos 652
20.1 Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos de cadena larga 653
ÁCIDOS GRASOS OMEGA 654
LAS GRASAS SON ÉSTERES CON MASAS MOLECULARES ALTAS 654
20.2 Las grasas y aceites son triglicéridos 655
LAS BALLENAS Y LA ECOLOCALIZACIÓN 656
20.3 Jabones y detergentes 656
20.4 Fosfoglicéridos y esfingolípidos 658
EL VENENO DE SERPIENTE 659
ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y VAINAS DE MIELINA 660
20.5 Las prostaglandinas regulan respuestas fisiológicas 660
20.6 Los terpenos contienen múltiplos de cinco átomos de carbono 660
20.7 Biosíntesis de los terpenos 662
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS 663
20.8 Síntesis del colesterol en la naturaleza 664
20.9 Esteroides sintéticos 665
CONCEPTOS A RECORDAR 666 ■ PROBLEMAS 667

21 Química de los ácidos nucleicos 668
21.1 Nucleósidos y nucleótidos 668
LA ESTRUCTURA DEL ADN: WATSON, CRICK, FRANKLIN Y WILKINS 671
21.2 Los ácidos nucleicos están compuestos de subunidades de nucleótidos 671
21.3 Estructura secundaria del ADN. La doble hélice 672
21.4 ¿Por qué el ADN no tiene un grupo 2′–OH? 674
21.5 La biosíntesis del ADN se llama replicación 675

21.6 ADN y herencia 676
PRODUCTOS NATURALES QUE MODIFICAN EL ADN 676
21.7 La biosíntesis del ARN se llama transcripción 677
21.8 Los ARN utilizados en la biosíntesis de las proteínas 678
21.9 La biosíntesis de proteínas se llama traducción 680
ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES 682
ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA TRADUCCIÓN 682
21.10 ¿Porqué el ADN contiene timina en lugar de uracilo? 683
ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN CON EL MISMO MECANISMO 684
21.11 Fármacos antivirales 684
PANDEMIA DE GRIPE 685
21.12 Determinación de la secuencia de bases del ADN 685
21.13 Ingeniería genética 687
RESISTENCIA A LOS HERBICIDAS 687
INGENIERÍA GENÉTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DEL ÉBOLA 688
CONCEPTOS A RECORDAR 688 ■ PROBLEMAS 689

Apéndice I Propiedades físicas de los compuestos orgánicos 691
Apéndice II Tablas espectroscópicas 698

Respuestas a problemas seleccionados 703
Glosario 709
Créditos de las fotografías 719
Índice 721

Prefacio

Al decidir qué es lo «fundamental» de la Química Orgánica, me he hecho a mi misma la siguiente pregunta: ¿Qué necesitan saber los estudiantes que no quieran ser químicos orgánicos sintéticos? En otras palabras, ¿Qué necesitan saber para hacer una carrera de medicina, odontología, nutrición o ingeniería?

Basándome en las respuestas a estas preguntas, compuse los contenidos y las opciones de organización con los siguientes objetivos:

- Los estudiantes deben entender cómo y por qué reaccionan los compuestos orgánicos de la forma en que lo hacen.
- Los estudiantes deben entender que las reacciones que aprenden en la primera parte del curso son las mismas reacciones que ocurren en los sistemas biológicos (esto es, en las células).
- Los estudiantes deben sentir lo divertido y excitante que es diseñar síntesis sencillas. (También es la forma de comprobar si han entendido la reactividad).
- Los estudiantes deben entender que la Química Orgánica es esencial para la biología, la medicina y para nuestra vida diaria.
- Para alcanzar estos objetivos, los estudiantes necesitan resolver tantos problemas como sea posible.

Para desterrar la impresión de que el estudio de la Química Orgánica consiste en la memorización de una enorme colección de moléculas y reacciones, este libro está organizado alrededor de características compartidas y conceptos unificados, resaltando los principios que se pueden aplicar una y otra vez. Deseo que los estudiantes aprendan cómo aplicar lo que han aprendido a otros casos o situaciones, razonando su búsqueda de la solución antes que memorizar una multitud de fenómenos.

Una nueva aportación, «**Resumen de las reacciones de los compuestos orgánicos**» permite a los estudiantes ver dónde estaban y hacia donde van a medida que avanzan en el curso, animándoles a tener presente la razón fundamental que está detrás de las reacciones de todos los compuestos orgánicos: *el electrófilo reacciona con el nucleófilo*.

Cuando los estudiantes ven la primera reacción de un compuesto orgánico (que no es una reacción ácido–base), se les dice que todas las reacciones se pueden clasificar en familias y que todos los miembros de una familia reaccionan de la misma manera. Para hacer las cosas más sencillas, cada familia se puede poner en uno de cuatro grupos y todas las familias de un grupo reaccionan de manera similar.

El libro va describiendo cada uno de los grupos (Grupo I: compuestos con dobles y triples enlaces carbono-carbono; Grupo II: benceno; Grupo III: compuestos con un grupo electronegativo unido a un carbono sp^3; Grupo IV: compuestos carbonílicos). Cuando se haya completado el estudio de un determinado grupo, el estudiante tendrá a su disposición un resumen de las reacciones características del grupo (véanse páginas 248, 332, 480) que podrá comparar con las reacciones características del grupo anterior.

Las **notas al margen** están a lo largo de todo el libro, y son mensajes clave que el estudiante deberá recordar. (Por ejemplo, «cuando se añade un ácido a una reacción, se protona el átomo más básico del reactivo»; «con bases del mismo tipo, cuanto más débil sea la base, mejor será como grupo saliente»; y «las bases estables son bases débiles»). Para simplificar los mecanismos, se han incluido al margen algunas características comunes de los mismos (véanse páginas 407, 415, 446, 450).

Hay unos 140 **comentarios aplicados** repartidos por todo el texto. Están pensados para mostrar a los estudiantes la importancia de la Química Orgánica en medicina (disolviendo suturas, mal de las vacas locas, sangre artificial, colesterol y enfermedades del

corazón), en agricultura (lluvia ácida, resistencia a herbicidas, pesticidas naturales y sintéticos), en nutrición (ácidos grasos trans, metabolismo basal, intolerancia a la lactosa, ácidos grasos omega) y a nuestra vida en el planeta (combustibles fósiles, polímeros biodegradables, ballenas y ecolocalización).

Para tener éxito en Química Orgánica, hay que hacer todos los problemas que sea posible, cuantos más, mejor. El libro está estructurado para animar a resolver problemas. Las respuestas (y las explicaciones, cuando hacen falta) a todos los problemas se encuentran en la *Study Guide and Solutions Manual*, que he autorizado para garantizar la consistencia de lenguaje con el libro.

Hay nuevas **Tutorías** a continuación de ciertos capítulos clave para proporcionar más práctica en ciertos aspectos que son importantes: Ácidos y bases, Dibujo de flechas curvas: empujando electrones y Dibujo de estructuras resonantes.

Los problemas de cada capítulo son fundamentalmente problemas de sondeo. Están al final de cada sección, para permitir a los estudiantes autovalorarse sobre lo que acaban de leer y saber si pueden pasar con confianza a la siguiente sección. En cada capítulo se han seleccionado varios problemas, con su solución para introducir técnicas de resolución de problemas. Al final del libro se dan también, respuestas breves a los problemas marcados con un as de diamantes para suministrar a los estudiantes una retroalimentación inmediata a su intento de autoevaluarse.

Hay muchos apartados llamados **Estrategia para la resolución de problemas**, que ayudan a acercarse a los distintos tipos de problemas de cada capítulo. Cada «Estrategia para la resolución de problemas» va seguida de un ejercicio donde el alumno puede poner en práctica la estrategia recién aprendida.

Los **Problemas del final del capítulo** pueden variar en dificultad. Empiezan con problemas de sondeo que integran conceptos de todo el capítulo, que hacen al alumno pensar sobre todo el material del capítulo, más que concentrarse en una sección en particular. Los problemas se van haciendo más difíciles a medida que el estudiante avanza. Lo que se pretende es que el estudiante vaya avanzando en la habilidad para la resolución de problemas y en autoconfianza. (Deliberadamente, no he calificado los problemas según su dificultad para evitar intimidar al estudiante que intenta resolverlos).

Muchos de los problemas del final del capítulo pueden también encontrarse en MasteringChemistry. Los estudiantes pueden trabajar los conceptos a través de «trabajos para casa» tradicionales en Mastering que también les proporciona ayudas y retroalimentación comentada según sea su respuesta. La idea es que los estudiantes aprendan química, practicando química.

Además de todo lo anterior, las Tutorias de MasteringChemistry, las preguntas con comentarios específicos para las respuestas erróneas, las ayudas y una gran variedad de recursos educacionales, guian al estudiante a través del curso. Las ayudas y la retroalimentación personalizadas ofrecen toda una estructura educativa similar a una tutoría presencial en un despacho, permitiéndole aprender de sus errores sin darle enseguida la respuesta correcta. Las Tutorías de Química Orgánica en MasteringChemistry determinan con precisión los errores valorando la exactitud y la lógica de las respuestas de los estudiantes. Evaluadores individuales escritos y conectados a cada problema elaborados por químicos orgánicos, observan la validez de la entrada hecha por el estudiante y generan la retroalimentación adecuada al error específico, basándose en la información de una base de datos llamada JChem.

El libro tiene **dos nuevos capítulos**, «Radicales» y «Polímeros sintéticos». Ha desaparecido el capítulo «Química Orgánica de los medicamentos». La mayor parte del material de este capítulo está en los comentarios aplicados para que el estudiante tenga la oportunidad de informarse con este material que quizás no llegue a darse en el curso.

De igual modo, parte de la información sobre la química de los organismos vivos se ha integrado en los capítulos anteriores. Como ejemplos, las interacciones no covalentes en sistemas biológicos se han añadido al Capítulo 3; la discusión de la catálisis en el Capítulo 5, incluye ahora una discusión sobre la catálisis enzimática; y la formación de acetal a partir de glucosa se ha añadido al Capítulo 12.

Los seis Capítulos (16-21) que se ocupan de la química organica de los sistemas vivos

se han reescrito para resaltar la conexión entre las reacciones orgánicas que se realizan en laboratotio y las que ocurren en las células. Cada reacción orgánica que ocurre en una célula es explícitamente comparada con la reacción orgánica ya conocida por el estudiante.

El capítulo sobre espectroscopia es modular, de forma que puede consultarse en cualquier momento durante el curso; al principio, al final, en el medio, o no ser visto. Cuando escribí este capítulo, no quise abrumar al estudiante con detalles que quizás no vuelva a ver en su vida, sino que prefiero que sea capaz de interpretar espectros relativamente simples y divertirse con ello. Además de los problemas de espectroscopia en el texto, hay como otros cuarenta problemas de espectroscopia en el *Study Guide and Solutions Manual* con respuestas y comentarios. Las respuestas están a continuación de los enunciados para que el estudiante tenga la oportunidad de resolverlos antes.

Al final de cada capítulo hay **nuevo diseño de resúmenes en forma de lista** para permitir navegar por el contenido y estudiar más eficientemente el siguiente capítulo.

AGRADECIMIENTOS

Es para mi un placer agradecer los entregados esfuerzos de Jordan Fantani y Malcolm Forbes, que han revisado cada pulgada de este libro; David Yerzley, M.D. por su ayuda en la sección sobre MRI; Warren Hehre de Wavefunction Inc. y Alan Shusterman del Reed College por su ayuda con los mapas de potencial electrostático que aparecen en el libro; y Jeremy Davis creador de los dibujos de la página 119. También estoy muy agradecida a mis estudiantes, que señalaron todas las secciones que necesitaban aclaración, realizaron los problemas y sugirieron otros nuevos, así como por la búsqueda de errores.

Los siguientes revisores han jugado un importantísimo papel en el desarrollo de este libro.

Estoy profundamente agradecida a mi editor, Jeanne Zalesky, cuyo talento me ha guiado en este libro para hacerlo lo mejor posible y a Coleen Morrison, cuya gentil insistencia y atención a los detalles han hecho posible que el libro viera la luz. También quiero agradecer a todo el talentoso personal de Pearson, que han hecho el libro realidad. Y agradezco a Lauren Layn por la creatividad tecnológica que acompaña este libro.

Quiero particularmente agradecer a los maravillosos e inteligentes alumnos que he

Revisores de la tercera edición

Marisa Blauvelt, *Springfield College*
Dana Chatellier, *University of Delaware*
Karen Hammond, *Boise State University*
Bryan Schmidt, *Minot State University*
Wade McGregor, *Arizona State University, Tempe*
William Wheeler, *Ivey Tech Community College*
Julia Kubanek, *Georgia Institute of Technology*
Colleen Munro-Leighton, *Truman State University*
Rick Mullins, *Xavier University*
Erik Berda, *University of New Hampshire*
Michael Justik, *Pennsylvania State University, Erie*
Hilkka Kenttamaa, *Purdue University*
Kristina Mack, *Grand Valley State University*
Jason Serin, *Glendale Community College*
Anthony St. John, *Western Washington University*

Revisores de precisión de la tercera edición

Jordan Fantini, *Denison University*
Malcolm D.E. Forbes, *University of North Carolina*

Revisores de la segunda edición

Deborah Booth, *University of Southern Mississippi*
Paul Buonora, *California State University-Long Beach*
Tom Chang, *Utah State University*
Dana Chatellier, *University of Delaware*
Amy Deveau, *University of New England*
J. Brent Friesen, *Dominican University*
Anne Gorden, *Auburn University*
Christine Hermann, *University of Radford*
Scott Lewis, *James Madison University*
Cynthia McGowan, *Merrimack College*
Keith Mead, *Mississippi State University*
Amy Pollock, *Michigan State University*

Revisores de precisión de la segunda edición

Malcolm Forbes, *University of North Carolina*

tenido a lo largo de los años, que me enseñaron a ser su profesor. Y quiero agradecer a mis hijos, de los que he aprendido muchísimo.

Para hacer este libro más fácil de usar, me gustaría recibir cualquier comentario que pueda ayudar a mejorar futuras ediciones. Si se encuentran secciones que puedan ser clarificadas o ampliadas, o ejemplos que debieran añadirse, por favor, haganmelos llegar. Por último, esta edición ha sido laboriosamente revisada para evitar errores tipográficos. Cualquiera que se haya cometido es mi responsabilidad; si encuentra alguno, por favor, envíeme un e-mail para corregirlo en futuras impresiones de esta edición.

Paula Yurkanis Bruice
University of California, Santa Barbara
pybruice@chem.ucsb.edu

Paula Yurkanis Bruice creció en Massachusetts. Tras graduarse en la *Girls' Latin School*

Acerca de la autora

Paula Bruice con Zeus, Bacchus y Abigail

de Boston, ganó un título A.B. en el *Mount Holyoke College* y un Ph.D. en química en la Universidad de Virginia. Recibió un beca postdoctoral del NIH para estudiar en el Departamento de Bioquímica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia y una estancia postdoctoral en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Yale.

Paula ha sido miembro del claustro de la Universidad de California en Santa Bárbara desde 1972, donde ha recibido premios de la *Associated Students Teacher*, de la *Academic Senate Distinguished Teaching*, dos veces de *Mortar Board Professor of the Year*, y de la *UCSB Alumni Association*. Su investigación se ha centrado en los mecanismos y catálisis de las reacciones orgánicas, en particular, las que tienen importancia biológica. Paula tiene una hija y un hijo que son médicos y otro hijo que es abogado. Su principal hobby es la lectura de novelas de suspense y biografías, y disfruta con sus mascotas (tres perros, dos gatos y dos loritos).

1 Repaso de Química General: estructura electrónica y enlace

Para sobrevivir, el hombre primitivo tuvo que aprender a distinguir los distintos tipos de materiales que hay en la Tierra. «Se puede vivir de frutas y raíces», pero habría que añadir«sin comer polvo ni tierra. Podemos calentarnos quemando ramas de árboles, pero no podemos quemar rocas».

A principios del siglo XIX los científicos creyeron haber entendido estas diferencias y, en 1807, Jöns Jakob Berzelius distinguió entre dos tipos de materiales: compuestos que proceden de organismos vivos y que parecían tener una inconmensurable fuerza vital, la esencia de la vida, a los que denominó «orgánicos», y compuestos que proceden de minerales, que no tienen fuerza vital, y a los que denominó «inorgánicos».

Como los químicos no podían crear vida en el laboratorio, supusieron que no podrían crear compuestos con fuerza vital. Con esta mentalidad es fácil imaginarse la sorpresa que produjo Friederich Wöhler en 1828, con la obtención de la urea, un compuesto conocido en las excreciones de los mamíferos, al calentar cianato de amonio, un mineral inorgánico.

cianato de amonio
un mineral inorgánico

urea
un compuesto orgánico

Los compuestos orgánicos son compuestos que contienen carbono.

Se había obtenido por primera vez un compuesto «orgánico» a partir de otro que no procede de organismos vivos y que no tiene ningún tipo de fuerza vital. A partir de entonces lo químicos dieron otra definición a los «compuestos orgánicos». Los **compuestos orgánicos** se definen como *compuestos que contienen carbono*.

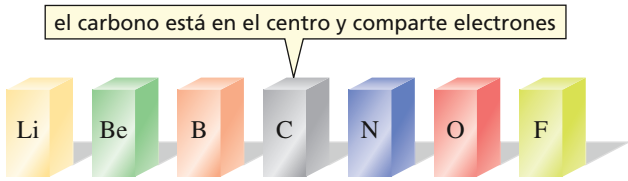
¿Porqué dedicar una rama de la química al estudio de los compuestos que contienen carbono? Se estudia química orgánica porque abarca todas las moléculas que hacen posible la vida y que nos hacen a nosotros mismos. Las proteínas, enzimas, vitaminas, lípidos, hidratos de carbono, ADN, ARN, son todos compuestos orgánicos. Las reacciones químicas

que tienen lugar en los organismos vivos, y en nuestro propio cuerpo, son reacciones entre compuestos orgánicos. La mayor parte de los compuestos encontrados en la naturaleza, los que utilizamos para toda nuestra alimentación, para la mayoría de nuestras ropas (algodón, lana, seda) y para generar energía (gas natural, petróleo) son también compuestos orgánicos.

Los compuestos orgánicos no se limitan a los compuestos que se encuentran en la naturaleza. Los químicos han aprendido a sintetizar millones de compuestos orgánicos que no existen en la naturaleza, como fibras sintéticas, plásticos, caucho sintético y objetos como discos compactos o pegamentos ultra-rápidos. Y lo que es más importante, la mayoría de los fármacos que nos recetan son compuestos orgánicos sintéticos.

Algunos de los compuestos orgánicos sintéticos suministran productos naturales que son escasos. Por ejemplo, se estima que si no se dispusiese de las fibras sintéticas, nylon, poliéster o licra, sería necesario que toda la tierra cultivable de los Estados Unidos se dedicase a cultivar algodón y lana para satisfacer el mercado de los Estados Unidos. Otros compuestos orgánicos sintéticos nos proporcionan materiales como teflón, plexiglas o kevlar, que no existen entre los compuestos orgánicos naturales. Actualmente existen unos 16 millones de compuestos orgánicos conocidos y son posibles muchos más que ni siquiera podemos imaginar.

¿Qué hace al carbono tan especial? ¿Por qué existen tantos compuestos de carbono? La respuesta está en la posición que ocupa el carbono en la Tabla Periódica, en el centro del segundo periodo de elementos. Veremos que los átomos de su izquierda tienen tendencia a ceder electrones, mientras que los átomos a su derecha tienen tendencia a aceptarlos (Sección 1.3).



el segundo periodo de la Tabla Periódica

Como el carbono está en el centro, puede ceder o aceptar electrones y, además, puede compartirlos. El carbono puede compartir electrones con muchos otros átomos, así como con otros átomos de carbono. Como consecuencia, es capaz de formar millones de compuestos estables con un amplio abanico de propiedades químicas; simplemente por el hecho de compartir electrones.

Compuestos orgánicos naturales y sintéticos

Suele ser una creencia popular que las sustancias naturales, las fabricadas por la naturaleza, son superiores a las sintéticas, obtenidas en el laboratorio. Pero cuando un químico sintetiza un compuesto, sea por ejemplo la penicilina o la morfina, el compuesto es exactamente igual a los compuestos sintetizados por la naturaleza, en todos los aspectos. A veces, incluso son mejores que los naturales. Por ejemplo, los químicos han sintetizado análogos a la penicilina que no producen reacciones alérgicas que una fracción de la población tiene con la penicilina natural, o que no tiene la misma resistencia bacteriana que el antibiótico natural (Sección 16.15). También se han sintetizado análogos de la morfina, compuestos con estructuras similares pero no idénticas, que tienen el mismo poder analgésico sin crear hábito.

Un campo de amapolas en Afganistán. La mayor parte de la morfina comercial se obtiene del opio, que se extrae de esta especie de amapola. La morfina es la sustancia de partida en la síntesis de la heroína. Uno de los productos colaterales de esta síntesis tiene un olor extremadamente penetrante; los perros policía entrenados para detectar heroína están entrenados para reconocer este olor (Sección 11.18). Casi las tres cuartas partes de la heroína producida en el mundo procede de los campos de amapolas de Afganistán.

Cuando se estudia la química orgánica, se aprende como reaccionan los compuestos orgánicos. Los compuestos orgánicos están formados por átomos unidos mediante enlaces. Cuando un compuesto orgánico reacciona, algunos de éstos enlaces se rompen y se forman otros nuevos. *Los enlaces se forman cuando dos átomos comparten electrones, y los enlaces se rompen cuando los átomos dejan de compartirlos.*

La capacidad de un enlace para romperse o para formarse depende de los electrones que se han compartido, que a su vez depende de los átomos a los que pertenecen los electrones compartidos. Por tanto, si se desea estudiar la química orgánica desde el comienzo, hay que entender la estructura del átomo, los electrones que tiene y dónde están localizados.

1.1 LA ESTRUCTURA DEL ÁTOMO

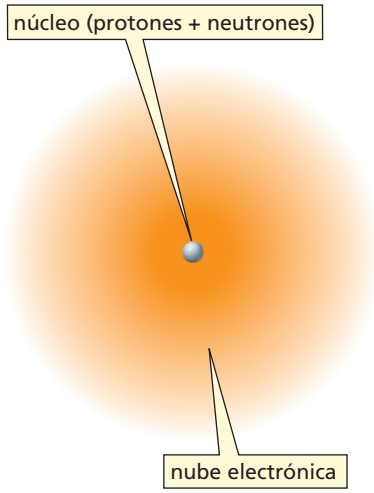
El átomo está formado por un pequeño y denso núcleo rodeado de electrones que se extienden en un volumen relativamente grande alrededor del núcleo, que se llama *nube electrónica*. El núcleo contiene **protones cargados positivamente** y **neutrones no cargados**, por lo que tiene una carga resultante positiva. La carga positiva de un protón es igual a la carga negativa de un electrón. Por consiguiente, el número de protones y el número de electrones de un átomo neutro, debe ser el mismo.

El núcleo contiene protones cargados positivamente y neutrones no cargados.

Los electrones tienen carga negativa.

Los electrones se mueven continuamente. Como todo lo que se mueve, los electrones tienen energía cinética y esta energía es la que equilibra la fuerza atractiva de los protones cargados positivamente, que de otra forma haría precipitarse a los electrones sobre el núcleo.

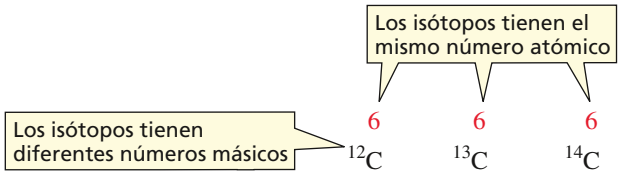
Los protones y los neutrones tienen aproximadamente la misma masa, que es unas 1800 veces mayor que la masa de un electrón. La mayor parte de la *masa* del átomo reside en su núcleo. La mayor parte del *volumen* del átomo está ocupado por sus electrones y ésta es la parte que más interesa a la hora de formar enlace químicos.



Un átomo

El **número atómico** de un átomo es el número de protones en su núcleo. El número atómico es característico para cada elemento. Por ejemplo, el número atómico del carbono es 6, lo que significa que todos los átomos neutros de carbono tienen 6 protones y 6 electrones. Los átomos pueden ganar electrones y convertirse en iones cargados negativamente, o pueden perder electrones y convertirse en iones cargados positivamente, pero el número de protones en un átomo de un determinado elemento nunca cambia.

Aunque *todos los átomos de carbono tienen el mismo número atómico*, no todos tienen la misma masa porque no todos tienen el mismo número de neutrones. El **número másico** de un átomo es la suma de sus protones más sus neutrones. Por ejemplo, el 98,89 % de los átomos de carbono tienen seis neutrones, dando lugar a un número másico de 12; el 1,11 % tienen siete neutrones, dando lugar a un número másico de 13. Estos dos tipos de átomos de carbono, ^{12}C y ^{13}C, se llaman **isótopos**.



isótopos del carbono

número atómico = número de protones en el núcleo

número másico = número de protones + número de neutrones

El carbono también contiene trazas de ^{14}C, que tiene seis protones y ocho neutrones. Este isótopo es radioactivo, con una vida media de 5730 años. La *vida media* es el tiempo que tardan en descomponerse la mitad de los átomos de una muestra. Mientras un animal o planta está vivo, inhala tantos átomos de ^{14}C como exhala o excreta, manteniendo una proporción constante de átomos ^{14}C. Cuando el animal o planta muere, deja de renovarse el ^{14}C y comienza a descender lentamente la proporción de átomos ^{14}C. Así se puede determinar la edad de una muestra procedente de un organismo vivo, midiendo el contenido de ^{14}C de la mísma.

La **masa atómica** de un elemento es la masa promedio de sus átomos. Por ejemplo, el carbono tiene 12,011 unidades de masa atómica. La **masa molecular** es la *suma de las masas atómicas* de los átomos que constituyen una molécula.

masa atómica = masa promedio de los átomos de un elemento

masa molecular = suma de masas atómicas de los átomos de una molécula

Escultura de bronce de Albert Einstein, en los jardines de la Academia de Ciencias de Washington DC. Mide 6,4 m desde la cabeza a los pies y pesa 3200 kg. En su mano izquierda sostiene las ecuaciones matemáticas que representan sus tres contribuciones más importantes a la ciencia: el efecto fotoeléctrico, la equivalencia de energía y materia, y la teoría de la relatividad. A sus pies hay un mapa del firmamento.

PROBLEMA 1♦

El oxígeno tiene tres isótopos, ^{16}O, ^{17}O y ^{18}O. El número atómico del oxígeno es 8. ¿Cuántos protones y neutrones tiene cada uno de los isótopos?

1.2 DISTRIBUCIÓN DE LOS ELECTRONES EN EL ÁTOMO

La posición de los electrones en un átomo se puede describir como si estuvieran distribuidos en capas concéntricas alrededor del núcleo. La primera capa es la más próxima al núcleo, la segunda está un poco más alejada del núcleo, la tercera aún más, y así sucesivamente.

Cada capa contiene a su vez subcapas, llamadas **orbitales atómicos**. La primera capa tiene un solo orbital atómico *s*, la segunda tiene los orbitales *s* y *p*; la tercera capa orbitales *s*, *p* y *d*; y la cuarta orbitales *s*, *p*, *d*, y *f* (Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Distribución de los electrones en las primera 4 capas que rodean el núcleo

	Primera capa	Segunda capa	Tercera capa	Cuarta capa
Orbitales atómicos	*s*	*s*, *p*	*s*, *p*, *d*	*s*, *p*, *d*, *f*
Número de orbitales atómicos	1	1, 3	1, 3, 5	1, 3, 5, 7
Número máximo de electrones	2	8	18	32

Todas las capas tienen un orbital *s*. A partir de la segunda capa, cada capa tiene 3 orbitales *p*, además del orbital *s*. Los tres orbitales *p* tienen la misma energía. A partir de la tercera capa, cada capa tiene 5 orbitales *d*, además de sus orbitales *s* y *p*. A partir de la cuarta capa aparecen 7 orbitales *f*.

Como solo pueden coexistir un máximo de dos electrones en un mismo orbital (véase página 5), la primera capa con un solo orbital puede albergar un máximo de dos electrones (Tabla 1.1). La segunda capa con cuatro orbitales (un *s* y tres *p*) puede tener un total de 8 electrones. En la tercera capa con nueve orbitales (un *s*, tres *p* y cinco *d*) puede albergar hasta 18 electrones y la cuarta (16 orbitales) puede tener hasta 32 electrones. En química orgánica se utilizan solo átomos con electrones en las dos primeras capas.

La **configuración electrónica** de un átomo describe los orbitales ocupados por los electrones.

La configuración electrónica de los átomos más pequeños se muestran en la Tabla 1.2 (cada flecha hacia arriba o hacia abajo, representa un electrón).

Tabla 1.2 Configuraciones electrónicas de los átomos pequeños

Átomo	Nombre	Número atómico	1*s*	2*s*	$2p_x$	$2p_y$	$2p_z$	3*s*
H	Hidrógeno	1	↑					
He	Helio	2	↑↓					
Li	Litio	3	↑↓	↑				
Be	Berilio	4	↑↓	↑↓				
B	Boro	5	↑↓	↑↓	↑			
C	Carbono	6	↑↓	↑↓	↑	↑		
N	Nitrógeno	7	↑↓	↑↓	↑	↑	↑	
O	Oxígeno	8	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑	
F	Flúor	9	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	
Ne	Neón	10	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	
Na	Sodio	11	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑

Para saber los orbitales atómicos ocupados de un átomo, se pueden seguir tres reglas:

1. **Un electrón siempre se aloja en el orbital disponible de menor energía**

Es importante recordar que cuanto más próximo está el orbital al núcleo, más baja es su energía. Como el orbital 1*s* es el más próximo al núcleo, tiene menor energía que el 2*s*, y este tiene menor energía que el orbital 3*s*. Cuando se comparan orbitales atómicos de la misma capa, los orbitales *s* tienen menos energía que los *p*, y estos menos que los *d*.

menor energía → $1s < 2s < 2p < 3s < 3p < 3d$ ← mayor energía

2. **Cada orbital atómico puede tener un máximo de dos electrones y estos deben tener espines opuestos.** (Obsérvese en la tabla 1.2 que el espín en una dirección se designa como ↑ y que en la dirección opuesta se designa ↓)

Con estas dos primeras reglas ya se pueden asignar electrones a los orbitales atómicos de los átomos que tienen uno, dos, tres, cuatro o cinco electrones. El único electrón del átomo de hidrógeno ocupa el orbital 1*s*, el segundo electrón del átomo de helio completará el orbital 1*s*, el tercer electrón del átomo de litio se alojará en el orbital 2*s*, el cuarto electrón del átomo de berilio completará el orbital 2*s*, y el quinto electrón del átomo de boro ocupará uno de los orbitales 2*p* (los subíndices *x*, *y*, *z* son para distinguir entre los tres orbitales *p*.) Como los tres orbitales *p* tienen la misma energía, el electrón puede estar en cualquiera de los tres. Para átomos con seis o más electrones necesitamos una tercera regla.

3. **Cuando haya dos o más orbitales atómicos con la misma energía, el electrón ocupará un orbital vacío antes que aparearse con otro electrón.** De esta forma se minimizan las repulsiones electrónicas.

El sexto electrón del átomo de carbono irá a un orbital 2*p* vacío antes que aparearse con el quinto electrón que ocupa otro orbital 2*p* (véase Tabla 1.2). Todavía hay un orbital 2*p* vacío, por lo que el séptimo electrón del nitrógeno irá al tercer orbital 2*p*. El octavo electrón del átomo de oxígeno se apareará con uno de los electrones que ocupan cada uno de los tres orbitales 2*p* antes que irse a la capa 3*s* que tiene mayor energía.

El resto de electrones se pueden colocar con estas tres simples reglas.

Los electrones de las capas internas (los que están debajo de la más externa) se denominan **electrones internos**. Los electrones de la capa más externa se llaman **electrones de valencia**.

Los electrones internos son los que ocupan las capas internas.

Los electrones de valencia son los que ocupan las capas externas.

El carbono tiene dos electrones internos y cuatro de valencia (véase Tabla 1.2). El litio y el sodio tiene un solo electrón de valencia. Examinando la Tabla Periódica en la contraportada de este libro, se observa que el litio y el sodio están en la misma columna (grupo). Los elementos de un mismo grupo de la Tabla Periódica tienen el mismo número de electrones de valencia. El número de electrones de valencia es un factor determinante de las propiedades químicas de los elementos, por tanto los grupos de la Tabla Periódica señalan los elementos con propiedades químicas similares. El comportamiento químico de un elemento depende de su configuración electrónica.

El comportamiento químico de los elementos depende de su configuración electrónica.

PROBLEMA 2♦

¿Cuántos electrones de valencia hay en los siguientes átomos?

a. boro **b.** nitrógeno **c.** oxígeno **d.** flúor

PROBLEMA 3♦

¿Cuántos electrones de valencia tienen el cloro, el bromo y el yodo?

PROBLEMA 4♦

Cuando se observa en la Tabla Periódica las posiciones relativas de los siguientes pares de átomos, ¿Cuántos electrones internos tiene cada átomo? ¿Cuántos electrones de valencia tiene cada uno?

a. carbono y silicio **b.** oxígeno y azufre **c.** nitrógeno y fósforo

1.3 ENLACES IÓNICO Y COVALENTE

Una vez conocida la configuración electrónica de los átomos, puede abordarse la formación de enlaces entre ellos. Para explicar el enlace entre átomos, G.N. Lewis propuso:

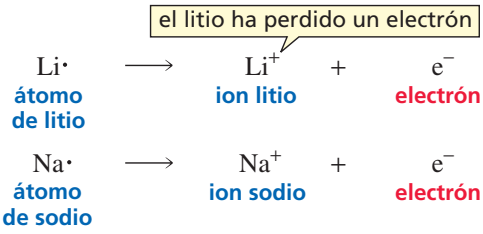
> *Un átomo es más estable cuando su capa más externa está llena, o contiene ocho electrones, y no hay más electrones con energías superiores.*

Según la teoría de Lewis, un átomo cederá, aceptará o compartirá electrones para conseguir completar su capa más externa o para llegar a ocho electrones en la capa de valencia. Esta teoría se ha denominado **regla del octeto**, aunque en el caso del hidrógeno, bastan dos electrones para completar su capa más externa.

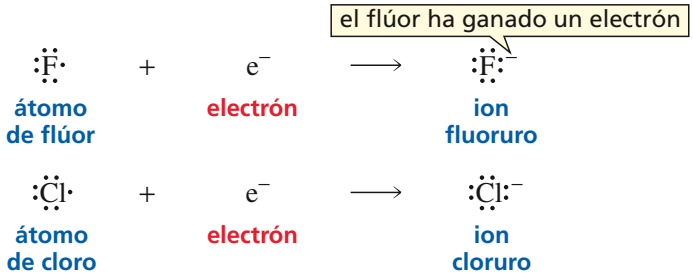
El litio (Li) tiene un solo electrón en el orbital 2*s*. Si pierde este electrón, el litio se queda con dos electrones en la primera capa y es una configuración estable. El litio puede perder ese electrón fácilmente. El sodio (Na) tiene un solo electrón en el orbital 3*s*, y también lo pierde fácilmente.

Todos los elementos de la primera columna de la Tabla Periódica pierden fácilmente un electrón porque todos tienen un solo electrón en su capa más externa.

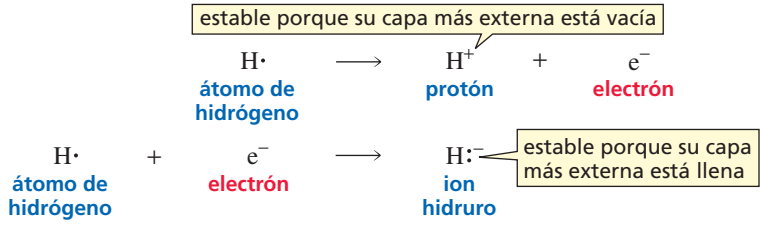
Cuando se dibujan los electrones alrededor de un átomo como en las ecuaciones que siguen, los electrones internos no se dibujan. Solo se representan los electrones de valencia porque los internos no participan en el enlace. El enlace se forma con los electrones de valencia. Cada electrón de valencia se representa por un punto. Cuando el litio o el sodio pierden su electrón de valencia, la especie resultante es una especie cargada y se denomina ion porque es portador de una carga,



El flúor y el cloro tienen siete electrones de valencia, por lo que están dispuestos a aceptar un electrón que complete su capa con ocho electrones, transformándose en un ion fluoruro, F^-, o en un ion cloruro. Cl^-.



Un átomo de hidrógeno tiene un electrón de valencia; puede perderlo y quedarse con una capa vacía, o puede aceptar otro electrón y completar su primera capa.



Al perder su único electrón, se transforma en un **ion hidrógeno** cargado positivamente, llamado **protón**, porque cuando el átomo de hidrógeno pierde su único electrón de valencia, queda el núcleo de hidrógeno que consiste en un solo protón. Cuando el átomo de hidrógeno gana un electrón, se forma un ion hidrógeno cargado negativamente que se denomina **ion hidruro**,

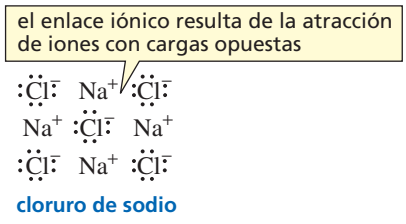
PROBLEMA 5♦

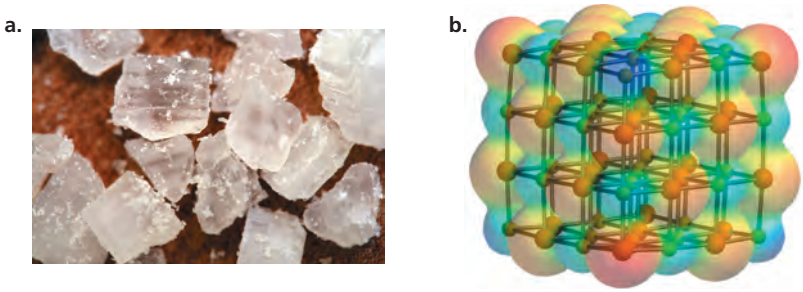
a. Buscando el potasio (K) en la Tabla Periódica, ¿cuántos electrones de valencia tiene?

b. ¿Qué orbital ocupa su electrón desapareado?

Los enlaces iónicos se forman por atracción entre iones de carga opuesta

Se ha dicho anteriormente que el sodio pierde fácilmente un electrón y que el cloro está dispuesto a aceptarlo, y ambos adquieren la configuración de capa completa. Así, cuando se mezclan sodio metálico y gas cloro, cada uno de los átomos de sodio ceden un electrón a un átomo de cloro y se forma una red cristalina de cloruro de sodio (sal común). Los iones sodio cargados positivamente y los iones cloruros cargados negativamente se mantienen unidos debido a la atracción de sus cargas opuestas (Figura 1.1).





Un enlace iónico es el resultado de la atracción de iones con cargas opuestas.

▲ **Figura 1.1**

(a) Cristales de cloruro de sodio

(b) Los iones cloruro, ricos en electrones, se representan en rojo, y los sodio, deficientes en electrones, en azul. Cada ion cloruro se rodea de seis iones sodio y cada ion sodio se rodea de seis iones cloruro. Ignore las varillas que unen las esferas, que son solo para ilustrar la dirección en que se mantienen unidas.

Un **enlace** es una fuerza atractiva entre dos iones o dos átomos. El enlace que resulta de la atracción entre iones de carga opuesta, se denomina **enlace iónico**.

El cloruro de sodio es un ejemplo de compuesto iónico. Los **compuestos iónicos** se forman cuando un elemento del lado izquierdo de la Tabla Periódica *transfiere* uno o más electrones a un elemento del lado derecho de la Tabla Periódica

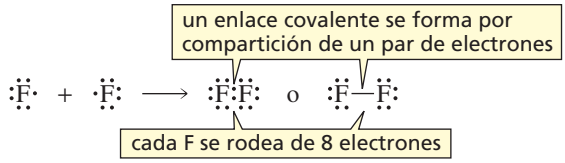
El salar de Uyuni, en Bolivia, es el mayor depósito de litio natural en el mundo. Las sales de litio se utilizan en medicina. El cloruro de litio (Li^+Cl^-) es un antidepresivo, el bromuro de litio (Li^+Br^-) es un sedante, y el carbonato de litio ($Li_2CO_3 = 2Li^+ + CO_3^{2-}$) se utiliza para estabilizar desórdenes bipolares. La actuación de las sales de litio en el organismo es muy poco conocida.

Los enlaces covalentes se forman por compartición de pares de electrones

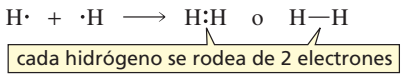
En lugar de donar o aceptar electrones para completar la capa externa, los átomos también pueden compartir un par de electrones para completar la capa más externa. Por ejemplo, dos átomos de flúor pueden completar su segunda capa, compartiendo sus electrones de valencia desapareados .

Un enlace covalente se forma cuando dos átomos comparten un par de electrones.

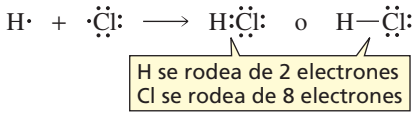
El enlace que se forma como resultado de compartir electrones se denomina **enlace covalente.** Un enlace covalente suele representarse por una línea entre los átomos, mejor que por un par de puntos.



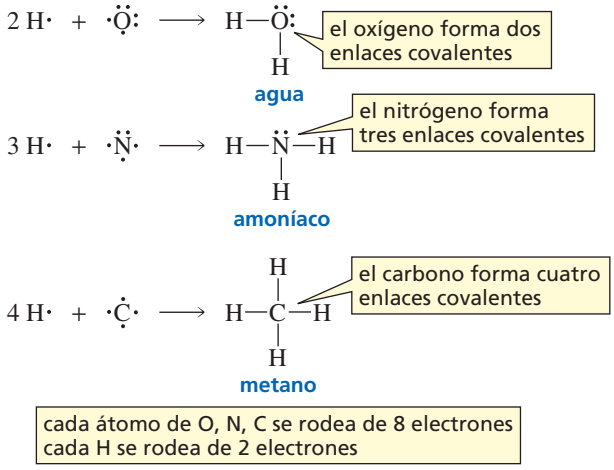
Dos átomos de hidrógeno pueden formar un enlace covalente compartiendo sus electrones. Como resultado, cada átomo consigue una configuración estable con su capa completa.



De la misma forma, un hidrógeno y un cloro pueden formar un enlace covalente compartiendo electrones. Al hacerlo, el hidrógeno completa su única capa y el cloro llena su capa más externa con ocho electrones.



Por tanto, el hidrógeno con un electrón de valencia y el cloro con siete electrones de valencia, pueden completar sus capas más externas formando un enlace covalente. El oxígeno tiene seis electrones de valencia, por lo que necesitará formar dos enlaces covalentes para completar su capa más externa con ocho electrones. El nitrógeno con cinco electrones de valencia, debe formar tres enlaces covalentes, y el carbono, con cuatro electrones de valencia debe formar cuatro enlaces covalentes para conseguir completar su capa más externa. Obsérvese que todos los átomos del agua, amoníaco y metano han completado sus capas de valencia.



Enlaces covalentes polares y no polares

Un enlace covalente no polar es un enlace covalente entre átomos con la misma electronegatividad.

Los átomos que comparten electrones de enlace en los enlaces covalentes F—F y H—H son iguales. Los dos átomos comparten los electrones de la misma manera, es decir, cada electrón pasa el mismo tiempo en las proximidades de un átomo como en las proximidades del otro. Este enlace se llama **enlace covalente no polar**.

Por el contrario, los electrones de enlace en el cloruro de hidrógeno, el agua o el amoníaco, están más atraídos por uno de los átomos porque los átomos que comparten electrones en estas moléculas son diferentes y tienen electronegatividades diferentes.

La **electronegatividad** es una medida de la capacidad de un átomo para atraer los electrones de enlace hacia sí mismo. Los electrones de enlace en el cloruro de hidrógeno, el agua o el amoníaco, están más desplazados hacia el átomo con mayor electronegatividad. Los enlaces de estos compuestos son **enlaces covalentes polares**.

Un enlace covalente polar es un enlace covalente entre átomos con diferentes electronegatividades.

La Tabla 1.3 muestra las electronegatividades de algunos elementos. Obsérvese que la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha a lo largo de las filas de la Tabla Periódica, y de abajo arriba a lo largo de las columnas.

Tabla 1.3 Electronegatividades de algunos elementos[a]

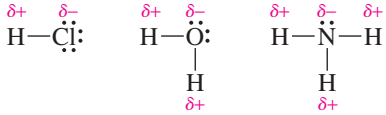
1A	2A			3A	4A	5A	6A	7A
H 2,1								
Li 1,0	Be 1,5			B 2,0	C 2,5	N 3,0	O 3,5	F 4,0
Na 0,9	Mg 1,2			Al 1,5	Si 1,8	P 2,1	S 2,5	Cl 3,0
K 0,8	Ca 1,0							Br 2,8
								I 2,5

electronegatividad creciente →

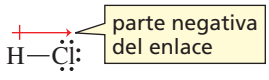
electronegatividad creciente ↑

[a]Los valores de electronegatividad son relativos, no son valores absolutos. Hay diversas escalas de electronegatividad. Estos son los valores de Linus Pauling.

Un enlace covalente polar tiene una ligera carga positiva en uno de sus extremos y una ligera carga negativa en el otro. La polaridad de un enlace covalente se indica con el símbolo δ^+ y δ^-, que indican las cargas positivas parciales y negativas parciales, respectivamente. El extremo negativo del enlace es el extremo donde se encuentra el átomo más electronegativo. Cuanto mayor sea la diferencia de electronegatividades entre los átomos unidos, más polar será el enlace.

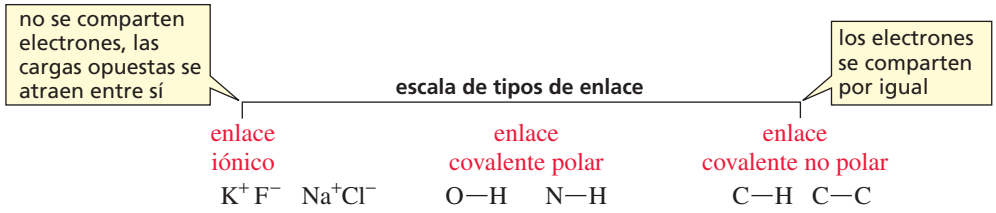


La dirección de la polaridad del enlace se puede indicar con una flecha. Convencionalmente se dibuja la flecha de forma que apunte en la dirección en que los electrones son atraídos. Por tanto, la punta de la flecha estará en el extremo más negativo del enlace; una pequeña linea perpendicular en la cola de la flecha indica el extremo positivo del enlace. (¡Atención! en Física se dibuja la flecha en la dirección opuesta).



Se puede pensar que el enlace iónico es como el extremo que se alcanzaría en una escala continua de enlaces covalentes cada vez más polares. Todos los enlaces se podrían representar en una escala; en un extremo estaría el enlace iónico (un enlace donde no se comparten electrones) y en el otro extremo estaría el enlace covalente no polar (un enlace donde los electrones se comparten por igual). Los enlaces covalentes polares estarían en algún punto intermedio de esa escala.

Cuanto mayor es la diferencia de electronegatividades entre los átomos que forman el enlace, más próximo está dicho enlace al extremo de la escala, y más se parece a un enlace iónico.



Los enlaces C—H son relativamente no polares porque el carbono y el hidrógeno tienen electronegatividades similares (véase en la Tabla 1.3 que la diferencia es 0,4). Los enlaces N—H son más polares (diferencia de electronegatividades = 0,9), pero no tan polares como los enlaces O—H (diferencia de electronegatividades = 1,4). Más próximo al extremo iónico de la escala está el enlace entre los iones sodio y cloruro (diferencia de electronegatividades = 2,1), pero el cloruro de sodio es menos iónico que el fluoruro de potasio (diferencia de electronegatividades = 3,2).

PROBLEMA 6♦

¿Qué enlace es más polar?

a. H—CH_3 o $:\ddot{Cl}—CH_3$

b. H—$\ddot{O}H$ o H—H

c. H—$\ddot{Cl}:$ o H—$\ddot{F}:$

d. $:\ddot{Cl}—\ddot{Cl}:$ o $:\ddot{Cl}—CH_3$

PROBLEMA 7♦

a. ¿Cuál de las siguientes moléculas tiene el enlace más polar?

b. ¿Cuál de las siguientes moléculas tiene el enlace menos polar?

NaI LiBr Cl_2 KCl

Cada enlace polar tiene un extremo negativo y otro positivo, eso es un **dipolo**. El tamaño de los dipolos se expresa por su **momento dipolar**, μ, cuya magnitud se expresa en **debyes (D)**. La Tabla 1.4 muestra los momentos dipolares de algunos enlaces frecuentes en química orgánica.

momento dipolar de enlace = tamaño de la carga × distancia entre cargas

Tabla 1.4 Momentos dipolares de algunos enlaces

Enlace	Momento dipolar (D)	Enlace	Momento dipolar (D)
H—C	0,4	C—C	0
H—N	1,3	C—N	0,2
H—O	1,5	C—O	0,7
H—F	1,7	C—F	1,6
H—Cl	1,1	C—Cl	1,5
H—Br	0,8	C—Br	1,4
H—I	0,4	C—I	1,2

PROBLEMA 8 Resuelto

Utilice los símbolos δ^+ y δ^-, para mostrar la dirección de la polaridad del enlace:

$H_3C—OH$

Solución El enlace es entre el carbono y el oxígeno. Según la Tabla 1.3 la electronegatividad del carbono es 2,5 y la del oxígeno, 3,5. Como el oxígeno es más electronegativo que el carbono, el oxígeno tiene una carga parcial negativa y el carbono la tiene positiva.

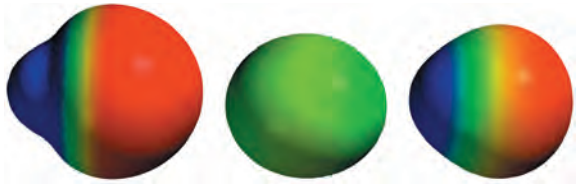
$$\overset{\delta+}{H_3C}—\overset{\delta-}{OH}$$

PROBLEMA 9♦

Utilice los símbolos δ^+ y δ^-, para mostrar la dirección de la polaridad de los enlaces indicados en cada una de las siguientes moléculas:

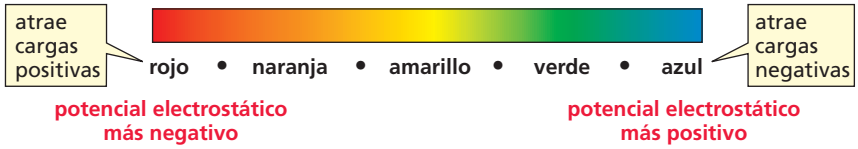
a. HO—H **c.** H_3C—NH_2 **e.** HO—Br **g.** I—Cl
b. F—Br **d.** H_3C—Cl **f.** H_3C—Li **h.** H_2N—OH

Mapas de potencial electrostático (también llamados mapas de potencial) son modelos para mostrar la distribución de cargas en una molécula. A continuación se muestran los mapas de potencial para el LiH, el H_2 y el HF:



LiH H_2 HF

Los colores en un mapa de potencial indican la distribución relativa de las cargas en la molécula. El rojo representa las zonas de potencial electrostático más negativo, y se usa en las zonas que más atraen a especies con deficiencia electrónica. El azul representa las zonas de potencial electrostático más positivo, y se usa en las zonas que más atraen a especies ricas en electrones. Los otros colores indican niveles intermedios de atracción.



El mapa de potencial para el LiH muestra que el átomo de hidrógeno (rojo) es más rico en electrones que el átomo de litio (azul). Comparando los tres mapas, puede concluirse que el hidrógeno en el LiH es más rico en electrones que el H_2, mientras que el hidrógeno en el HF es menos rico en electrones que el H_2.

Como el mapa de potencial difícilmente puede representar el borde de la nube electrónica de la molécula, el mapa solo indica relativamente el tamaño y forma de ésta. Un mismo átomo puede tener diferente tamaño en diferentes moléculas, porque el tamaño de un átomo en el mapa de potencial depende de su densidad electrónica. Por ejemplo, el hidrógeno cargado negativamente de la molécula de LiH es mayor que el hidrógeno neutro de la molécula de H_2 y este es mayor que el hidrógeno cargado positivamente de la molécula de HF.

PROBLEMA 10♦

Tras examinar los mapas de potencial del LiH, del H_2 y del HF,

a. ¿Qué compuestos son polares?

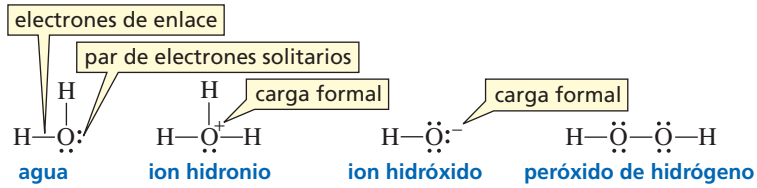
b. ¿Porqué es más grande el hidrógeno en el LiH?

1.4 REPRESENTACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE UN COMPUESTO

Primero se describirán las llamadas estructuras de Lewis. Posteriormente se verán los tipos de estructuras más utilizadas para los compuestos orgánicos.

Estructuras de Lewis

Las **estructuras de Lewis** utilizan los símbolos químicos con los electrones de valencia representados por puntos o líneas. Las estructuras de Lewis muestran las uniones entre los átomos, los átomos que tienen *pares de electrones solitarios* y si hay, o no, *carga formal*; un concepto que se desarrollará más adelante. A continuación se muestran las estructuras de Lewis para el H_2O, H_3O^+, OH^-, y H_2O_2:



Observe que los átomos en las estructuras de Lewis se escriben siempre alineados en horizontal o formando ángulos rectos, pero no informan sobre los ángulos de enlace de la molécula.

Los pares de electrones solitarios son electrones de valencia que no forman enlaces.

Cuando se dibuja una estructura de Lewis hay que asegurarse que cada átomo de hidrógeno tiene dos electrones y que los átomos de C, N, O y halógeno (F, Cl, Br, I) se rodean de ocho electrones, de acuerdo con la regla del octeto. Los electrones de valencia que no se usan para formar enlaces se denominan **electrones no enlazantes** o **pares de electrones solitarios***.

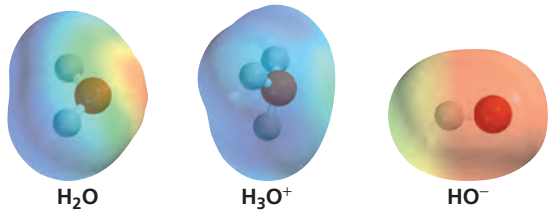
Una vez colocados los átomos y los electrones en su lugar, debe examinarse cada átomo para ver si se le debe asignar una **carga formal**. Carga formal es la *diferencia* entre el número de electrones de valencia que tiene el átomo cuando no está enlazado a otro, y el número de «sus» electrones cuando está enlazado. Los electrones que pertenecen a un átomo son todos sus pares de electrones solitarios y la mitad de los electrones enlazantes (compartidos).

carga formal = número de electrones de valencia − (número de electrones no enlazantes + 1/2 número de electrones enlazantes)

Por ejemplo, un átomo de oxígeno tiene seis electrones de valencia (véase Tabla 1.2). En el agua (H_2O), el oxígeno tiene seis electrones (cuatro electrones no enlazantes y la mitad de los cuatro electrones enlazantes) Como el número de electrones que le pertenecen es igual al número de sus electrones de valencia ($6 - 6 = 0$), el átomo de oxígeno en el agua tiene carga formal de cero.

El átomo de oxígeno en el ion hidronio (H_3O^+) tiene cinco electrones: dos de un par de electrones solitarios y tres (la mitad de seis) electrones de enlace. Como el número de electrones que pertenecen al oxígeno es menor que el número de sus electrones de valencia ($6 - 5 = 1$), su carga formal es $+1$.

El átomo de oxígeno en el ion hidróxido (OH^-) tiene siete electrones: seis electrones solitarios y uno (la mitad de dos) electrones de enlace. Como el número de electrones que pertenecen al oxígeno es mayor que el número de sus electrones de valencia ($6 - 7 = -1$), su carga formal es -1.



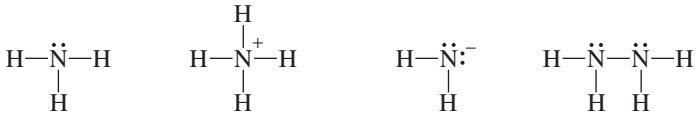
Nota del traductor: En algunos países americanos se denominan pares de electrones libres.

PROBLEMA 11♦

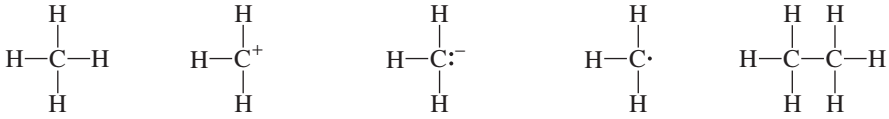
Un átomo con carga formal no necesariamente tiene más o menos densidad electrónica que los átomos en una molécula sin carga formal. Examinando los mapas de potencial del H_2O, H_3O^+ y OH^-:

a. ¿Qué átomo tiene carga formal negativa en el ion hidróxido?
b. ¿Qué átomo tiene mayor densidad electrónica en el ion hidróxido?
c. ¿Qué átomo tiene carga formal positiva en el ion hidronio?
d. ¿Qué átomo tiene menor densidad electrónica en el ion hidronio?

El nitrógeno tiene cinco electrones (véase Tabla 1.2). Compruebe que se han asignado correctamente las cargas formales de los átomos de nitrógeno en las siguientes estructuras de Lewis:



El carbono tiene cuatro electrones de valencia. Tómese un momento para estar seguro que se entiende la asignación de cargas formales a los átomos de carbono en las siguientes estructuras de Lewis:



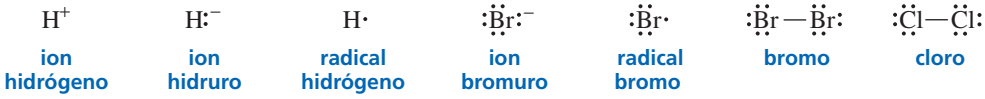
Una especie con un carbono cargado positivamente se llama **carbocatión**, y una especie con un carbono cargado negativamente se llama **carbanión**. (Recuérdese que un *catión* es un ion con carga positiva, y que un *anión* es un ion con carga negativa.) Una especie con un átomo con un electrón desapareado se denomina **radical** (o **radical libre**).

Un carbocatión es una especie con un carbono cargado positivamente.

Un carbanión es una especie con un carbono cargado negativamente.

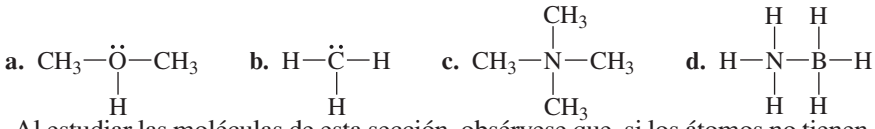
Un radical es una especie con un átomo que tiene un electrón desapareado.

El hidrógeno tiene un electrón de valencia, y cada halógeno (F, Cl, Br, I) tiene siete electrones de valencia, por lo que cada una de las siguients especies tienen las cargas formales que se indican:

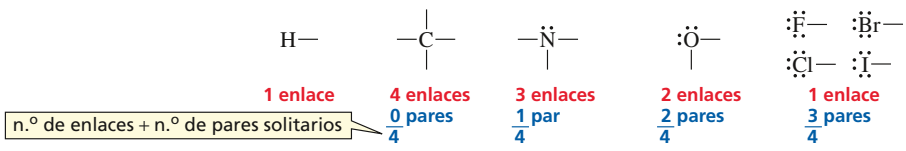


PROBLEMA 12

Calcule la carga formal de cada átomo



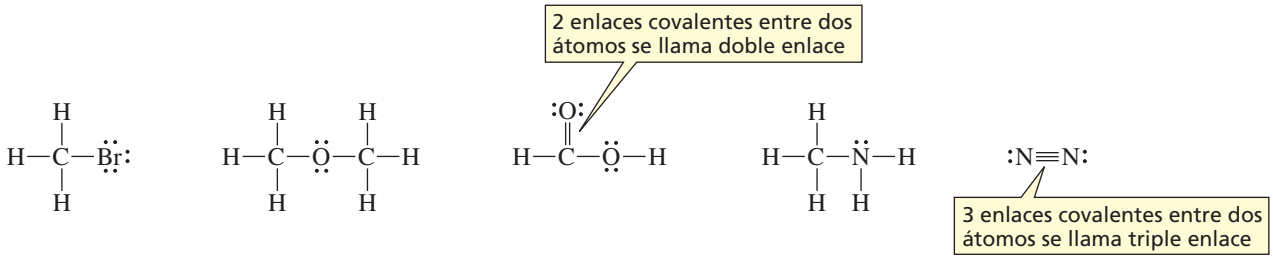
Al estudiar las moléculas de esta sección, obsérvese que, si los átomos no tienen carga formal ni electrones desapareados, el hidrógeno siempre forma *un* enlace covalente, el carbono siempre forma *cuatro* enlaces covalentes, el nitrógeno siempre forma *tres* enlaces covalentes, el oxígeno siempre forma *dos* y los halógenos *uno*. Obsérvese también que el nitrógeno tiene un par de electrones solitarios, el oxígeno dos y los halógenos tres, porque para tener el octeto completo, el número de enlaces y el número de pares solitarios deben sumar cuatro.



Cuando es neutro:
el H forma 1 enlace
el C forma 4 enlaces
el N forma 3 enlaces
el O forma 2 enlaces
los halógenos forman 1 enlace

Los átomos que tienen más o menos enlaces que los correspondientes a un átomo neutro, deben tener o una carga formal o un electrón desapareado. Estos números son muy importantes cuando se está aprendiendo a dibujar estructuras de compuestos orgánicos, ya que ayudan a reconocer y encontrar posibles errores.

Todos los átomos de las siguientes estructuras de Lewis tiene su capa externa completa. Obsérvese que ninguna de las moléculas tiene carga formal ni electrones desapareados: el H forma 1 enlace; el C forma 4; el N, 3; el O, 2; y el Br forma 1 enlace. Obsérvese también que cada N tiene un par solitario, cada O tiene 2 y el Br, 3.



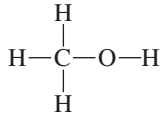
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Dibujo de estructuras de Lewis

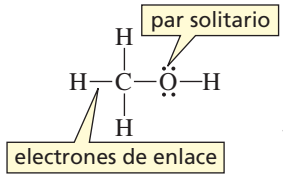
a. Dibuje la estructura Lewis del CH_4O **b.** Dibuje la estructura Lewis del HNO_2

a. 1. Determine el número total de electrones de valencia (4 del C, 1 por cada H y 6 para el O. Sumando: 4 + 4 + 6 = 14 electrones de valencia)

2. Dibuje el esqueleto molecular recordando que el C forma 4 enlaces, el O dos y el H uno. Siempre conviene dibujar los H en la parte exterior puesto que el H solo forma un enlace.



3. Distribuya todos los electrones de valencia en los enlaces entre átomos y para rellenar los octetos con pares solitarios.



10 electrones de enlace
4 electrones solitarios
14 electrones de valencia

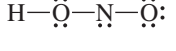
4. Asigne una carga formal a cualquier átomo cuyo número de electrones de valencia no sea igual a la suma de sus electrones de enlace más los electrones solitarios. (ninguno de los átomos del CH_4O tiene carga formal).

b. 1. Determine el número total de electrones de valencia (1 del H, 5 del N y 6 de cada O. Sumando: 1 + 5 + 12 = 18 electrones de valencia)

2. Dibuje el esqueleto molecular poniendo al H en un extremo. Si una especie tiene dos o más átomos de oxígeno, evítense los enlaces simples oxígeno−oxígeno, son muy débiles y pocas especies lo tienen.

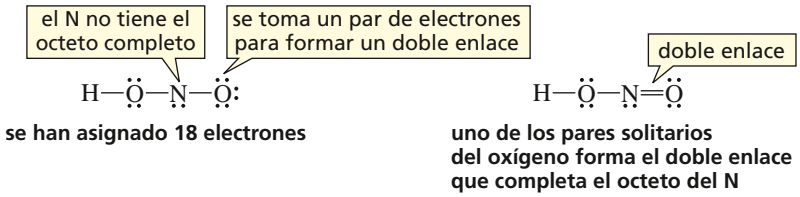
H—O—N—O

3. Distribuya todos los electrones de valencia en los enlaces entre átomos y para rellenar los octetos con pares solitarios.



6 electrones de enlace
12 electrones solitarios
18 electrones de valencia

4. Si una vez asignados los electrones, algún átomo (distinto del hidrógeno) no tiene el octeto completo, puede utilizarse un par solitario de un átomo contiguo para formar un doble enlace.



5. Se debe asignar una carga formal a cualquier átomo cuyo número de electrones de valencia no sea igual a la suma de sus electrones solitarios más la mitad de sus electrones de enlace. (Ninguno de los átomos del HNO_2 tiene carga formal.)

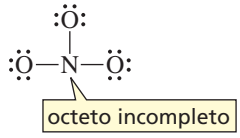
Se puede aplicar la misma estrategia para resolver el problema 13

PROBLEMA 13 Resuelto

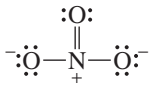
Dibuje las estructuras de Lewis de las siguientes especies:

a. NO_3^- **b.** NO_2^+ **c.** $^-C_2H_5$ **d.** $^+C_2H_5$ **e.** $CH_3\overset{+}{N}H_3$

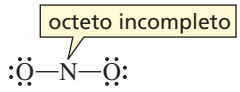
Solución para 13a El número total de electrones de valencia es 23 (5 del N y 6 de cada O) Como la especie tiene una carga negativa, se debe sumar un electrón, por lo que los electrones de valencia son 24. La única manera de ordenar los átomos para evitar los enlaces O−O es poner el N en el centro y rodearlo de O. Se distribuyen los 24 electrones entre los enlaces y los pares solitarios para cumplir la regla del octeto.



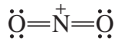
A pesar de haber colocado los 24 electrones, el N no tiene completo su octeto. Para completarlo, necesita que uno de los pares solitarios de uno de los O forme un doble enlace (no importa que átomo de O se escoja). Al comprobar si algún átomo tiene carga formal, puede verificarse que dos de los O están negativamente cargados y el N positivamente, con una carga neta −1.



Solución para 13b El número total de electrones de valencia es 17 (5 del N y 6 de cada O) Como la especie tiene una carga positiva, debe restarse un electrón, por lo que los electrones de valencia son 16. Se distribuyen los 16 electrones entre los enlaces y los pares solitarios para cumplir la regla del octeto.



Se precisan dos dobles enlaces para completar el octeto del N. Puede comprobarse que el N tiene una carga formal de +1.



PROBLEMA 14♦

a. Dibuje dos estructuras de Lewis para el C_2H_6O.
b. Dibuje tres estructuras de Lewis para el C_3H_8O.

(*Ayuda:* Las dos estructuras de Lewis del apartado **a.** son **isómeros constitucionales**, moléculas con los mismos átomos pero unidos de forma diferente. Las tres estructuras de Lewis del apartado **b.** son también isómeros constitucionales.)

Estructuras de Kekulé y estructuras condensadas

Las **estructuras de Kekulé** son como las de Lewis, salvo que se suelen omitir los pares solitarios. También se simplifican omitiendo algunos (o todos) los enlaces covalentes, escribiendo juntos los átomos que están unidos a un determinado carbono (o nitrógeno, u oxígeno), indicando con un subíndice si hay más de un átomo de esa especie. Los electrones solitarios no se suelen mostrar, a menos que sean importantes para mostrar alguna propiedad de la molécula. Estas estructuras se llaman **estructuras condensadas**. Compárense las siguientes estructuras condensadas con las estructuras de Lewis de la página 14.

CH_3Br CH_3OCH_3 HCO_2H CH_3NH_2 N_2

(Aunque no se muestren, hay que recordar que los átomos neutros de nitrógeno, oxígeno y halógeno siempre tienen: un par el nitrógeno, dos el oxígeno, y tres los átomos de halógeno)

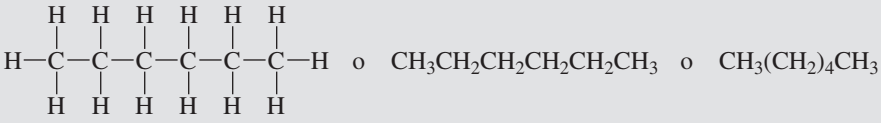
En la Tabla 1.5 se pueden encontrar ejemplos de estructuras Kekulé y condensadas, así como las normas convencionales que se suelen usar para crear estructuras condensadas. Obsérvese que puesto que ninguna de las moléculas de la Tabla 1.5 tienen carga formal o electrones desapareados, cada C tiene cuatro enlaces, cada nitrógeno tres, cada oxígeno dos y cada H o halógeno, tiene un solo enlace.

Tabla 1.5 Estructuras condensadas y estructuras de Kekulé

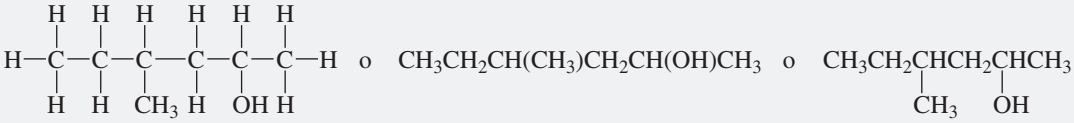
Los átomos unidos a un determinado carbono se muestran a la derecha del carbono. Los átomos que no son H pueden ponerse como colgantes:

estructura de Kekulé — estructuras condensadas

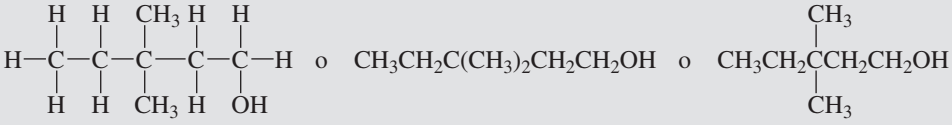
Los grupos CH_2 que se repiten pueden ser puestos entre paréntesis.



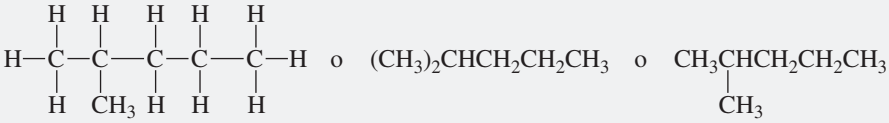
Los grupos unidos a un C se pueden mostrar entre paréntesis a la derecha del átomo de C o como ramificaciones del C.



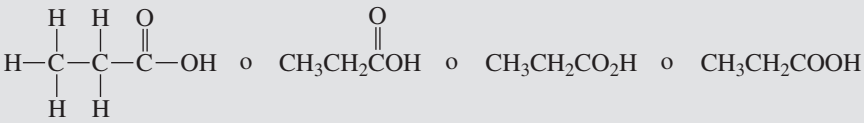
El grupo terminal en el extremo derecho de la molécula no se pone entre paréntesis.



Dos o más grupos iguales unidos al C inicial, se pueden poner entre paréntesis a la izquierda del átomo de C o como ramificaciones del mismo.



Un átomo de O unido a un C por un doble enlace se puede poner como una ramificación de ese C o a la derecha de ese C.



PROBLEMA 15♦

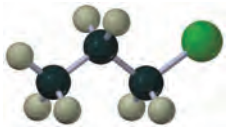
Dibuje los pares de electrones solitarios que no se muestran en las estructuras condensadas siguientes:

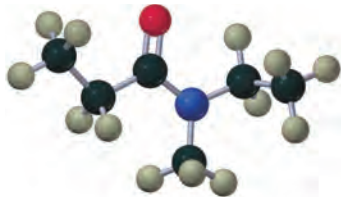
a. $CH_3CH_2NH_2$ **c.** CH_3CH_2OH **e.** CH_3CH_2Cl

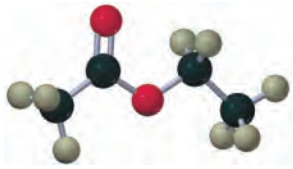
b. CH_3NHCH_3 **d.** CH_3OCH_3 **f.** $HONH_2$

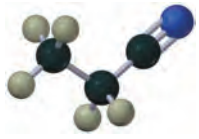
PROBLEMA 16♦

Dibuje las estructuras condensadas de los compuestos representados por los siguientes modelos. (negro = C; gris= H; rojo = O; azul = N; verde = Cl

a. 

c. 

b. 

d. 

)

PROBLEMA 17♦

¿Cuál de los átomos de los modelos moleculares del problema 16, tiene:

a. tres pares solitarios? **b.** dos pares solitarios? **c.** un par solitario? **d.** ningún par solitario?

PROBLEMA 18

Convierta las siguientes estructuras condensadas en estructuras Kekulé, mostrando los enlaces covalentes:

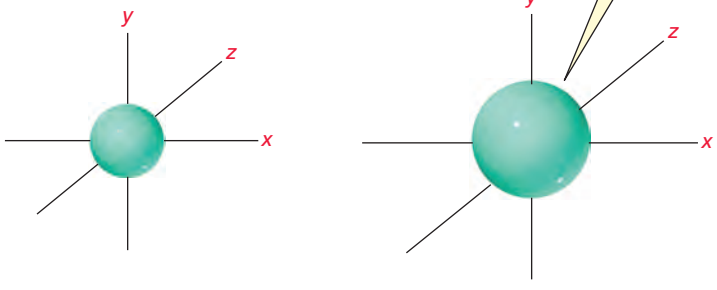
a. $CH_3NH(CH_2)_2CH_3$ **b.** $(CH_3)_2CHCl$ **c.** $(CH_3)_3CBr$ **d.** $(CH_3)_3C(CH_2)_3CHO$

1.5 ORBITALES ATÓMICOS

En la Tabla 1.2 se ha visto que los electrones se distribuyen en los diferentes orbitales atómicos. Un orbital atómico es una región tridimensional próxima al núcleo en donde los electrones tienen mayor probabilidad de encontrarse.

Pero, ¿cuál es la forma del orbital atómico? Un orbital atómico *s* es una esfera con el núcleo en su centro. Cuando se dice que un electrón ocupa el orbital 1*s*, significa que hay una probabilidad mayor del 90 % de encontrar el electrón en el espacio definido por su esfera.

el volumen de un orbital 2s es mayor que el volumen del orbital 1s, por lo que la densidad electrónica promedio es menor en el orbital 2



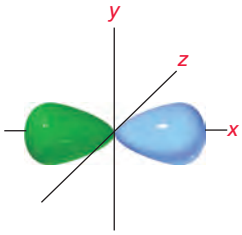
orbital 1*s* orbital 2*s*

no se muestra el nodo

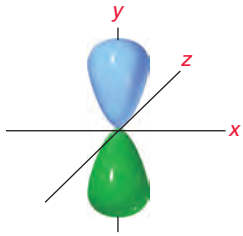
Un orbital atómico es una región tridimensional alrededor del núcleo donde es más probable encontrar el electrón

Como la segunda capa está más alejada del núcleo que la primera (Sección 1.2), la distancia media del electrón al núcleo es mayor en el electrón de un orbital 2*s* que en un orbital 1*s*. Por esta razón, el orbital 2*s* se representa con una esfera mayor. Como el tamaño del orbital 2*s* es mayor, la densidad electrónica media es menor en el orbital 2*s* que en el orbital 1*s*.

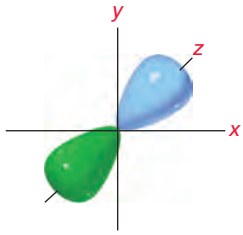
Los orbitales *p* tienen dos lóbulos, a diferencia de los orbitales *s* que son esféricos. Los lóbulos se representas habitualmente con forma de lágrima o de gota, pero la representación hecha con computador da unos lóbulos más anchos, como se muestra en la figura siguiente, a la derecha.



orbital $2p_x$



orbital $2p_y$



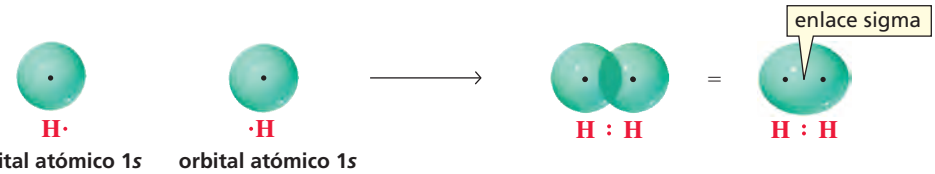
orbital $2p_z$

orbital 2*p* generado con computador

En la Sección 1.2 se ha visto que en la capa 2 y superiores siempre hay 3 orbitales *p* y que los tres tienen la misma energía. El orbital $2p_x$ tiene simetría alrededor del eje *x*, el orbital $2p_y$ es simétrico alrededor del eje *y*, y el $2p_z$ lo es alrededor del eje *z*. Esto significa que cada orbital *p* es perpendicular a los otros dos orbitales *p*. La energía de un orbital 2*p* es ligeramente superior a la del orbital 2*s*, porque el electrón 2*p* está ligeramente más lejos del núcleo que el orbital 2*s*.

1.6 FORMACIÓN DE ENLACES COVALENTES

¿Cómo forman los átomos sus enlaces covalentes para formar moléculas? Se debe observar primero el enlace en la molécula de hidrógeno (H_2). El enlace covalente se forma cuando el orbital 1*s* de un átomo de hidrógeno se solapa con el orbital 1*s* de otro átomo de hidrógeno. El enlace covalente que se forma por solapamiento de dos orbitales se llama **enlace sigma** (σ).

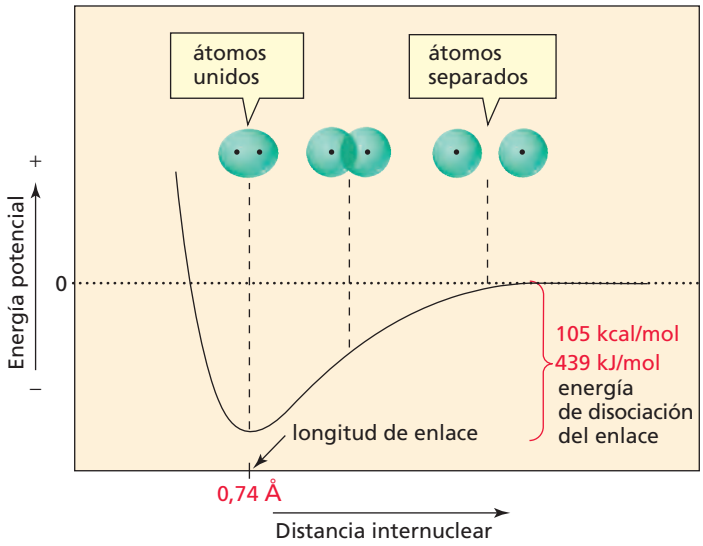


orbital atómico 1*s* orbital atómico 1*s*

¿Porqué se forman enlaces covalentes? Cuando dos orbitales empiezan a solaparse, se libera energía (y se gana estabilidad) porque el electrón de cada átomo se siente atraído tanto por su núcleo como por la carga positiva del núcleo del otro átomo (Figura 1.2). Entonces, los átomos forman enlaces covalentes porque los átomos unidos covalentemente son más estables que los átomos separados. La atracción de los electrones cargados negativamente por los núcleos cargados positivamente es lo que mantiene a los átomos unidos. Cuanto más solapamiento de orbitales, más energía se libera y más se aproximan los átomos, hasta que los núcleos cargados positivamente empiezan a repelerse. Esta repulsión produce un aumento de energía. La máxima estabilidad (o mínima energía) se consigue cuando los núcleos se mantienen a una cierta distancia. Esta distancia es la **longitud del enlace** covalente recién formado. La longitud del enlace H—H es 0,74 Å (1 Å = 10^{-8} cm).

Como muestra la Figura 1.2, la energía se libera cuando se forma el enlace covalente. Cuando se forma el enlace H—H, se liberan 105 kcal/mol o 439 kJ/mol (1 kcal = 4,184 kJ)*. Para romper el enlace se precisa la misma cantidad de energía.

* El Julio, o Joule, es la unidad de energía en el Sistema Internacional (SI) de unidades; aunque muchos químicos siguen utilizando la caloría, que está desaconsejada. En este libro se usarán ambas.



La máxima estabilidad corresponde al mínimo de energía.

◀ Figura 1.2
Cambio de energía cuando dos orbitales 1s se aproximan. La distancia internuclear en el mínimo de energía es la longitud del enlace covalente H—H.

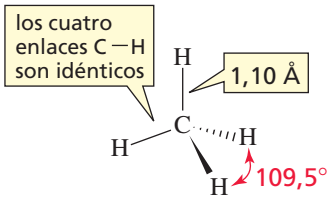
Por tanto, la **energía de enlace**, también llamada **energía de disociación del enlace**, es la energía requerida para romper el enlace, o la energía liberada en la formación del enlace. Cada enlace covalente tiene una energía y una longitud de enlace características.

1.7 ENLACES SIMPLES EN COMPUESTOS ORGÁNICOS

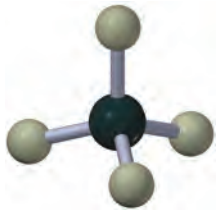
Es conveniente empezar la discusión de los enlaces en química orgánica estudiando los enlaces del metano, un compuesto con un solo átomo de carbono. Posteriormente se estudiará el etano, un compuesto con un enlace simple carbono−carbono.

Los enlaces del metano

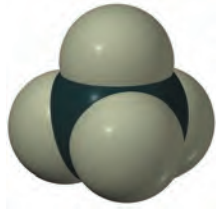
EL metano (CH_4) tiene cuatro enlaces covalentes C−H. Como todos los enlaces, tienen la misma longitud de enlace (1,10 Å), y todos los ángulos de enlace son iguales (109,5°), hay que concluir que los cuatro enlaces C−H son idénticos. A continuación, se muestran cuatro formas de representar la molécula de metano.



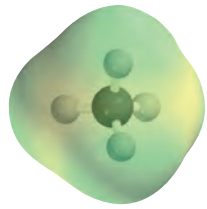
fórmula en perspectiva del metano



modelo molecular de barras y esferas para el metano



modelo molecular compacto para el metano



mapa de potencial electrostático para el metano

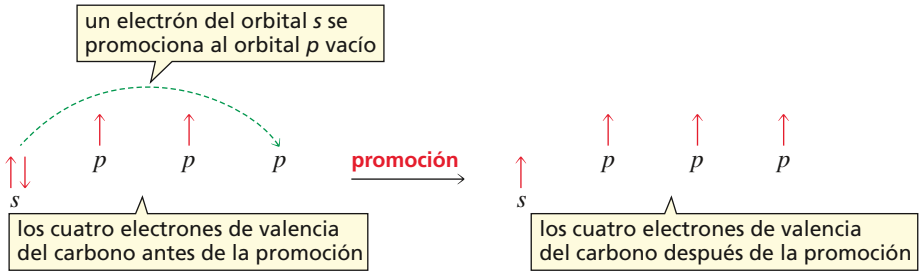
En una **fórmula en perspectiva**, los enlaces que coinciden en el plano del papel se representan por líneas continuas (adyacentes entre sí), el enlace que sale del plano hacia el lector se representa por una cuña y el que se proyecta hacia atrás del papel en dirección opuesta al lector se representa por una cuña discontinua.

El mapa de potencial del metano muestra que ni el carbono ni los hidrógenos son portadores de carga: no hay áreas rojas que representen átomos con cargas parciales negativas, ni áreas azules que representen átomos con cargas parciales positivas. (Compare este mapa con el mapa de potencial del agua de la página 29.) La ausencia de átomos parcialmente cargados se explica por las similares electronegatividades del carbono y del hidrógeno, que produce una compartición de los electrones casi igualitaria. El metano es por tanto, una **molécula apolar**.

Los colores azulados de Urano y Neptuno se deben a la presencia de metano, un gas inodoro, en sus atmósferas. El gas natural, también considerado combustible fósil, que se formó por la descomposición de plantas y animales en la corteza terrestre, contiene aproximadamente un 75 % de metano.

Puede parecer sorprendente que el carbono forme cuatro enlaces covalentes cuando solamente tiene dos electrones de valencia desapareados (Tabla 1.2). Si el carbono formase solo dos enlaces covalentes, no tendría su octeto completo. A continuación se explica como el átomo de carbono puede formar cuatro enlaces covalentes y completar su octeto.

Si uno de los electrones del orbital 2*s* del carbono se promociona al orbital 2*p* vacío, el carbono tendría cuatro electrones de valencia desapareados o podría formar cuatro enlaces covalentes.

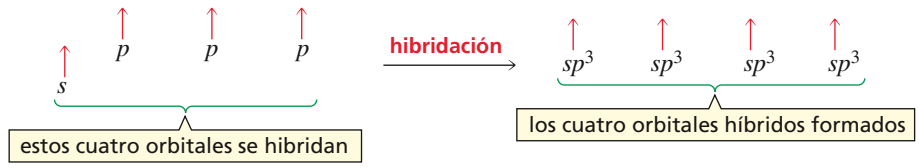


Pero se ha visto que los cuatro enlaces C—H son idénticos. ¿Cómo pueden ser idénticos si el carbono utiliza un electrón en un orbital *s* y tres en orbitales *p*? El enlace formado a partir del electrón en un orbital *s* debería ser ligeramente diferente de los otros tres. Los cuatro enlaces son idénticos porque el carbono utiliza orbitales atómicos híbridos.

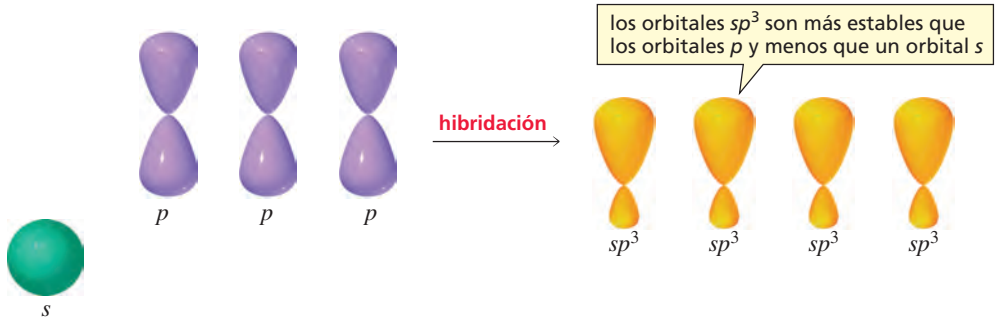
Los orbitales híbridos aparecen por combinación de orbitales atómicos.

Los **orbitales híbridos** son orbitales mixtos que resultan de combinar orbitales atómicos. El concepto de combinar orbitales atómicos, llamado **hibridación**, fue propuesto por Linus Pauling en 1931.

Si un orbital *s* y tres *p* de la segunda capa se combinan, resultan cuatro orbitales iguales, cada uno con una parte de *s* y tres partes de *p*. Este tipo de orbital híbrido se denomina orbital sp^3 (léase «*s*-*p*-3», y no «*s*-*p* al cubo»). El exponente 3 significa que tres orbitales *p* se han combinado con uno *s* (el 1 es implícito) para formar cuatro orbitales híbridos. Cada orbital sp^3 tiene un 25 % de carácter *s* y un 75 % de carácter *p*. Los cuatro orbitales sp^3 tienen la misma energía.



Como un orbital *p*, los orbitales sp^3 tienen dos lóbulos. A diferencia de ellos, un orbital sp^3 tiene los lóbulos de diferente tamaño (véase la figura 1.3). El lóbulo mayor es el que se utiliza para formar el enlace covalente.



▶ Figura 1.3
Un orbital *s* y tres orbitales *p* se hibridan para formar cuatro orbitales sp^3. Un orbital sp^3 es más estable (menor energía) que un orbital *p* pero menos estable (mayor energía) que un orbital *s*.

Los pares de electrones se colocan lo más separados posible.

Los cuatro orbitales sp^3 adoptan una disposición espacial que les hace estar lo más separados posible uno de otro. Esto sucede porque los electrones se repelen entre sí y, al separarse lo más posible, se minimiza la repulsión.

Cuando los cuatro orbitales sp^3 se colocan para estar lo más separados posible, apuntan hacia los vértices de un tetraedro regular, una pirámide de cuatro caras, cada una de las cuales es un triángulo equilátero (Figura 1.4a). Cada uno de los cuatro enlaces C—H del metano está formado por el solapamiento* de un orbital sp^3 del C con un orbital s de un H (Figura 1.4b). Así se explica que los cuatro enlaces C—H del metano sean idénticos.

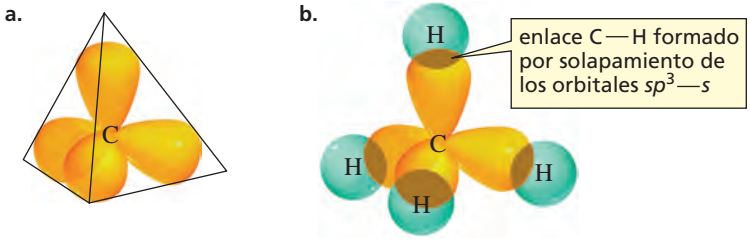


Figura 1.4

(a) Los cuatro orbitales sp^3 están dirigidos hacia los vértices de un tetraedro, con ángulos de enlace de 109,5°. Esta disposición permite a los cuatro orbitales estar lo más separados posible.

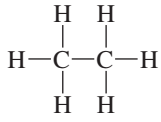
(b) Imagen de los orbitales del metano mostrando el solapamiento de un orbital sp^3 del C con un orbital s de un H. (Por claridad, se han omitido los lóbulos más pequeños de los orbitales sp^3).

El ángulo entre dos líneas, que partiendo de un vértice del tetraedro, apunten al centro del mismo es de 109,5°. Los ángulos de enlace del metano son de 109,5°. A veces se le llama **ángulo de enlace tetraédrico**. Al átomo de carbono, que como en el metano, forma enlaces covalentes con hibridación sp^3 se le denomina **carbono tetraédrico.**

Puede parecer, y es cierto, que la teoría de los orbitales híbridos aparece justo para explicar estos enlaces, pero es una buena explicación de los enlaces en química orgánica.

Los enlaces del etano

Cada carbono del etano (CH_3CH_3) está unido a otros cuatro átomos, por lo que son carbonos tetraédricos.



etano

El enlace que conecta dos átomos se llama **enlace simple.** Todos los enlaces del etano son simples enlaces.

Cada carbono utiliza los cuatro orbitales sp^3 para formar cuatro enlaces covalentes (Fifura 1.5). Un orbital sp^3 de un carbono del etano se solapa con un orbital sp^3 del otro carbono para formar un enlace C—C.

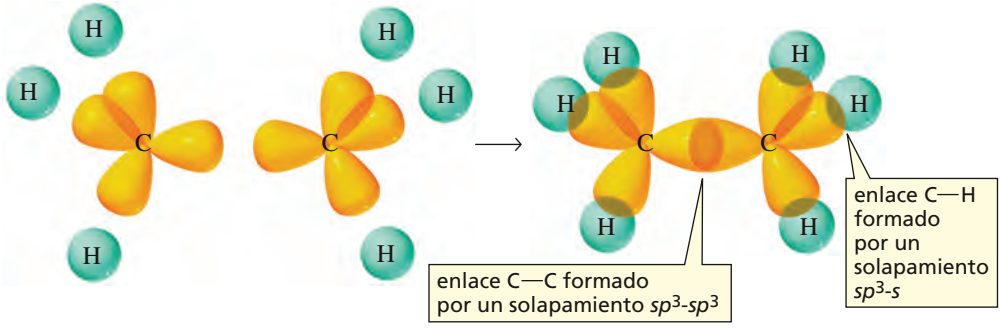
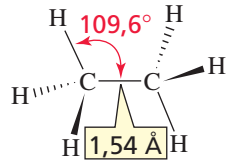


Figura 1.5

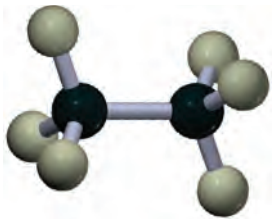
Imagen de los orbitales del etano. El enlace C—C está formado por un solapamiento sp^3-sp^3, y cada enlace C—H está formado por un solapamiento sp^3-s. (Se han omitido los lóbulos más pequeños de los orbitales sp^3). Como resultado ambos carbonos son carbonos tetraédricos y todos los ángulos de enlace son de ~109,5°.

Los otros tres orbitales sp^3 restantes de cada carbono se solapan con el orbital s de un H para formar un enlace C—H. Así el enlace C—C está formado por un solapamiento sp^3-sp^3, y cada enlace C—H está formado por un solapamiento sp^3-s. Todos los ángulos de enlace del etano son prácticamente tetraédricos de 109,5° y la distancia del enlace C—C es 1,54 Å. El mapa de potencial muestra que el etano, como el metano, es una molécula apolar.

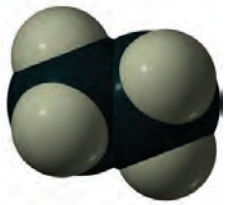
* *Nota del traductor:* en algunos países americanos solapamiento = traslape.



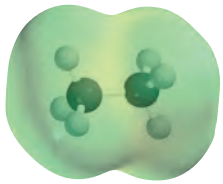
fórmula en perspectiva del etano



modelo molecular de barras y esferas para el etano



modelo molecular compacto para el etano



mapa de potencial electrostático para el etano

Todos los enlaces simples de los compuestos orgánicos son enlaces sigma.

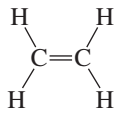
Todos los enlaces del metano y del etano son enlaces sigma (σ). Más adelante se verá que todos los *enlaces simples* en química orgánica son *enlaces sigma*.

PROBLEMA 19♦

¿Qué orbitales se usan en los 10 enlaces sigma del propano ($CH_3CH_2CH_3$)?

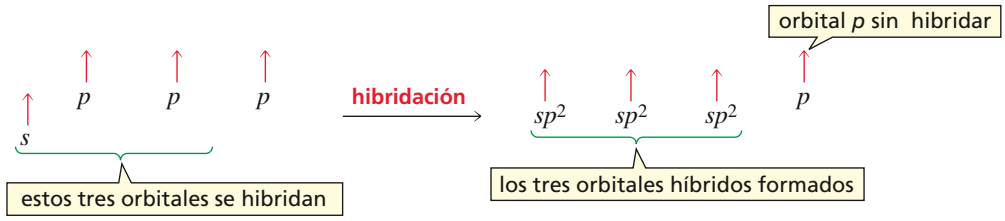
1.8 FORMACIÓN DE DOBLES ENLACES: LOS ENLACES DEL ETENO

Cada uno de los átomos de carbono del eteno (también llamado etileno) forma cuatro enlaces, pero cada átomo está unido a solo tres átomos:

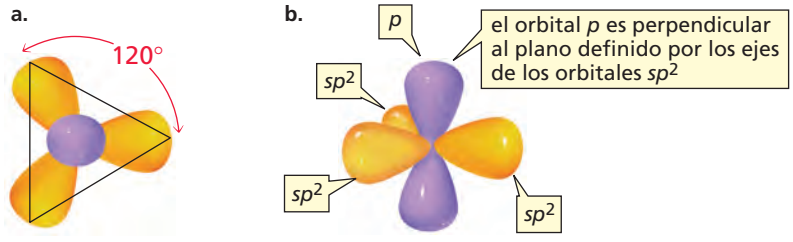


eteno
etileno

Para unirse a tres átomos, cada carbono hibrida tres orbitales atómicos: un orbital *s* y dos orbitales *p*. Al hibridarse tres orbitales se forman tres orbitales híbridos que se denominan orbitales sp^2. Después de la hibridación, cada átomo de carbono tiene tres orbitales sp^2 y un orbital *p* sin hibridar:



Para minimizar la repulsión electrónica, los tres orbitales sp^2 necesitan colocarse lo más separados posible. Por ello, los tres ejes de los tres orbitales caen en un plano y como resultado, los ángulos de enlace están próximos a los 120° (Figura 1.6a). El orbital *p* no hibridado es perpendicular al plano definido por los ejes de los orbitales sp^2 (Figura 1.6b).



vista superior

vista lateral

▶ Figura 1.6

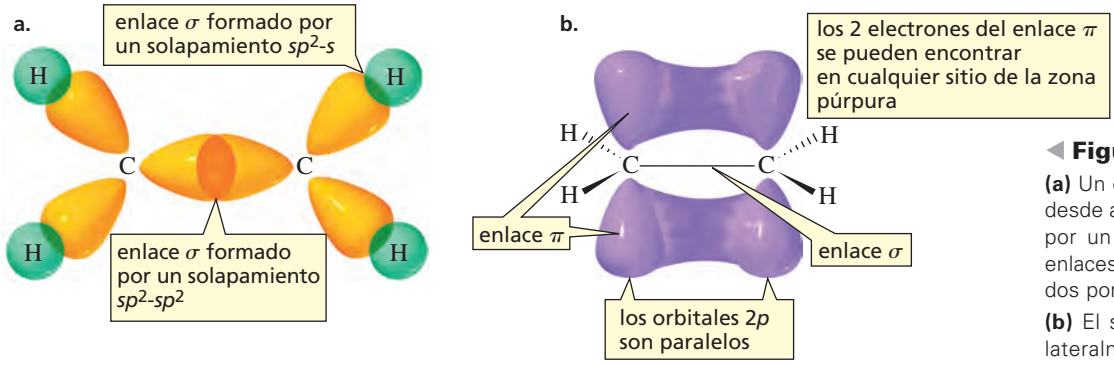
(a) Los tres orbitales sp^2 caen en un plano y forman ángulos de 120° entre sí. (Se han omitido los lóbulos más pequeños de los orbitales sp^2).

(b) El orbital *p* no hibridado es perpendicular a este plano.

Los carbonos del eteno forman dos enlaces entre sí. Cuando hay dos enlaces entre dos átomos se denomina **doble enlace**. Los dos enlaces C—C del doble enlace no son idénticos. Uno de ellos es el resultado del solapamiento de un orbital sp^2 de un carbono con un orbital sp^2 del otro carbono; esto es un enlace sigma (σ). Cada carbono utiliza sus otros dos orbitales sp^2 para solapar con el orbital s de un hidrógeno para formar un enlace C—H (Figura 1.7a).

El segundo enlace C—C resulta del solapamiento lateral de los dos orbitales p no hibridados. El solapamiento lateral de los orbitales p forma un **enlace pi (π)** (Figura 1.7b). Por lo tanto, uno de los enlaces de un doble enlace es un enlace σ y el otro es un enlace π. Todos los enlaces C—H son enlaces σ. (Recuerde que todos los simples enlaces en química orgánica son enlaces σ).

Un doble enlace consta de un enlace σ y un enlace π.

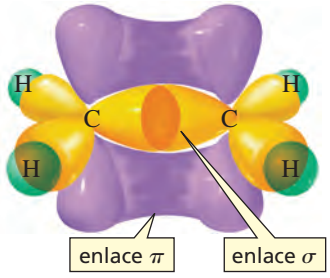


◀ Figura 1.7

(a) Un enlace C—C del eteno (visto desde arriba) es el enlace σ formado por un solapamiento sp^2-sp^2 y los enlaces C—H son enlaces σ formados por solapamientos sp^2-s.

(b) El segundo enlace C—C (visto lateralmente) es un enlace π formado por el solapamiento lateral de un orbital p de un carbono con el orbital p del otro carbono. Los dos orbitales p son paralelos.

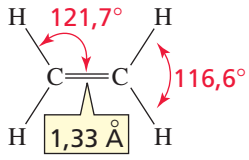
Para conseguir el máximo solapamiento, los dos orbitales p que se solapan para formar el enlace π deben ser paralelos (Figura 1.7b). Esto fuerza al triángulo formado por un C y dos H, a caer en el mismo plano que el otro triángulo formado por el otro C y sus dos H. Como consecuencia, los seis átomos caen en el mismo plano y los orbitales p ocupan un volumen por encima y por debajo de este plano (Figura 1.8).



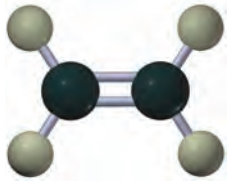
◀ Figura 1.8

Los dos carbonos y los cuatro hidrógenos están en el mismo plano. Los dos orbitales p son paralelos y perpendiculares al plano que contiene los seis átomos. Así se produce una acumulación de densidad electrónica por encima y por debajo del plano que contiene los seis átomos.

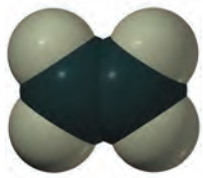
El mapa de potencial del eteno muestra que es una molécula apolar con una pequeña acumulación de carga negativa (área de color naranja pálido) sobre los dos carbonos. Si se pudiera dar la vuelta al mapa de potencial, se vería que hay una acumulación similar de carga negativa en el otro lado.



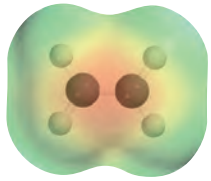
un doble enlace consta de un enlace σ y un enlace π



modelo molecular de barras y esferas para el eteno



modelo molecular compacto para el eteno



mapa de potencial electrostático para el eteno

En un doble enlace carbono-carbono hay cuatro electrones, pero solamente dos mantienen los átomos unidos mediante un simple enlace. Esto significa que el doble enlace carbono-carbono es más fuerte y más corto que el enlace simple carbono-carbono.

Diamante, grafito, grafeno y fullerenos: sustancias que solo contienen átomos de carbono

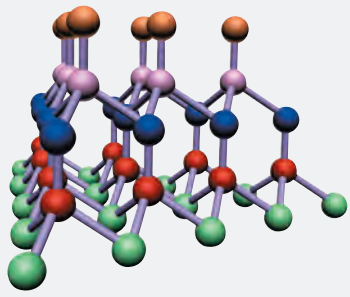
Las consecuencias de la hibridación se pueden ilustrar con el diamante y el grafito. El diamante es la sustancia más dura mientras que el grafito es blando y resbaloso por lo que se usa para hacer la mina de los lápices. Ambos materiales, a pesar de sus muy diferentes propiedades, contienen solamente átomos de carbono.

El diamante tiene una red tridimensional rígida de átomos de carbono, cada uno unido a otros cuatro mediante por medio de orbitales sp^3.

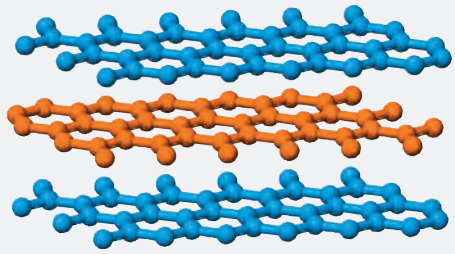
Los átomos de carbono en el grafito tienen hidridación sp^2 por lo que cada carbono está unido a otros tres carbonos. Esta ordenación triangular plana hace que los átomos de carbono estén distribuidos en capas planas o láminas. Como no hay enlaces entre las láminas, se deslizan fácilmente unas sobre otras.

El diamante y el grafito se conocen desde la antigüedad, pero hay otra sustancia que contiene solo átomos de carbono que ha sido descubierta hace unos pocos años: el grafeno. El grafeno es una lámina plana de grafito de un átomo de espesor. Es el material más fino y más ligero que se conoce. Es transparente, se puede doblar, apilar o enrollar. Es más duro que el diamante y conduce la electricidad mejor que el cobre.

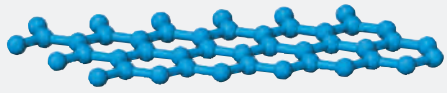
Los fullerenos son también productos naturales que solamente contienen carbono. Como el grafito y el grafeno, los fullerenos contienen únicamente carbonos sp^2 pero en lugar de formar láminas planas, los carbonos se unen formando estructuras esféricas. (Los fullerenos se presentan en la Sección 7.15).



diamante



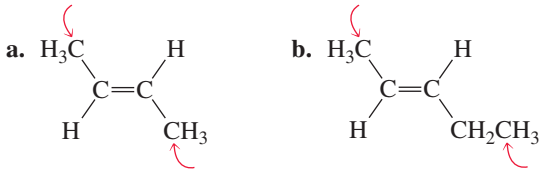
grafito



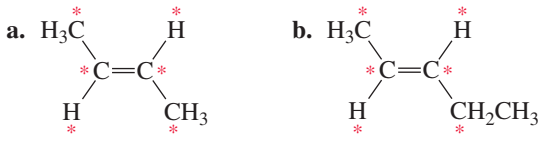
grafeno

PROBLEMA 20 Resuelto

¿Pueden caer en el mismo plano los carbonos sp^2 y los carbono sp^3 indicados en la figura?



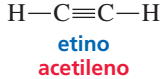
Solución Los dos carbonos sp^2 y los átomos que están unidos a cada uno de los carbonos sp^2 están en el mismo plano. El resto de los átomos de la molécula no estarán en el mismo plano que estos seis átomos. Marcando con un asterisco los seis átomos coplanares se puede ver si los átomos de la pregunta caen o no en el plano. Los dos átomos señalados en la molécula **a** sí comparten plano con los carbonos sp^2. En la molécula **b** hay uno que sí está en el plano y otro que no necesariamente está en el plano definido por los carbonos sp^2.



El soplete oxiacetilénico se usa para soldar y cortar metales. Este soplete utiliza acetileno mezclado con oxígeno para aumentar la temperatura de la llama, que puede ser de 3500°C.

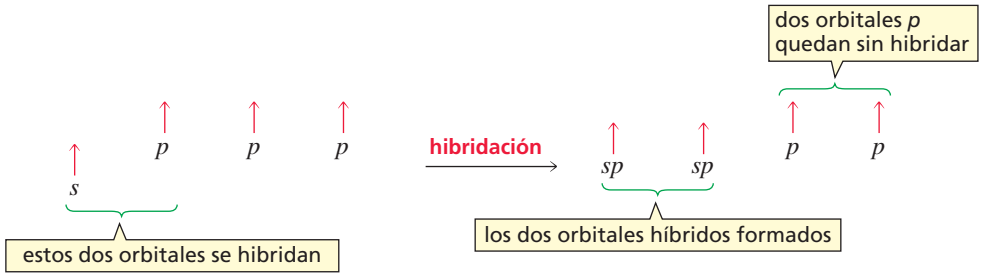
1.9 FORMACIÓN DE TRIPLES ENLACES: LOS ENLACES DEL ETINO

Cada uno de los átomos de carbono del etino (también llamado acetileno) forma cuatro enlaces, pero cada carbono está unido a solo dos átomos, un hidrógeno y el otro carbono.

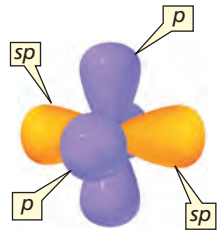


etino
acetileno

Para unirse a dos átomos, cada carbono hibrida dos orbitales atómicos: un orbital *s* y un orbital *p*. Como resultado aparecen dos orbitales híbridos *sp* idénticos.



Cada átomo de carbono en el etino tiene dos orbitales *sp* y dos orbitales atómicos *p* sin hibridar. Para minimizar la repulsión electrónica, los dos orbitales *sp* se alinean en direcciones opuestas. (Figura 1.9).

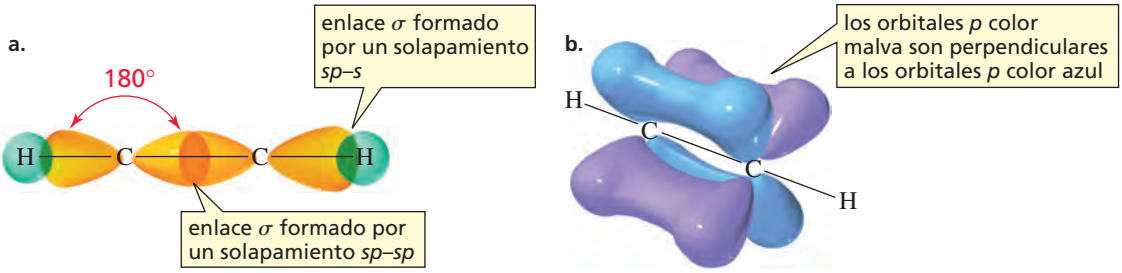


▲ Figura 1.9

Los dos orbitales *sp* apuntan en direcciones opuestas. Los dos orbitales *p* no hibridados, son perpendiculares entre sí y perpendiculares a los orbitales *sp*. (Se han omitido los lóbulos más pequeños de los orbitales *sp*).

Los dos carbonos del etino están unidos entre sí por tres enlaces. Cuando hay tres enlaces entre dos átomos se denomina **triple enlace**. Uno de los orbitales *sp* de un carbono del etino se solapa con un orbital *sp* del otro carbono para formar un enlace sigma σ C—C. El otro orbital *sp* de cada uno de los carbonos se solapa con el orbital *s* de un hidrógeno para formar un enlace sigma (σ) C—H (Figura 1.10a). Como los dos orbitales *sp* apuntan en direcciones opuestas, el ángulo de enlace es de 180°.

Cada uno de los orbitales *p* no hibridados se solapa lateralmente con otro orbital *p* del otro carbono, apareciendo dos enlaces π (Figura 1.10b).



▲ Figura 1.10

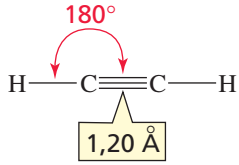
(a) El enlace σ C—C del etino está formado por un solapamiento *sp-sp* y los enlaces C—H son enlaces σ formados por solapamientos *sp-s*. Los átomos de carbono y los átomos unidos a ellos forman un línea recta.

(b) Los dos enlaces π C—C se forman por el solapamiento lateral de los dos orbitales *p* de un carbono con los dos orbitales *p* del otro carbono.

Por tanto, un triple enlace está formado por un enlace σ y dos enlaces π. Como los dos orbitales *p* no hibridados en cada carbono son perpendiculares entre sí, crean una región de alta densidad electrónica por encima, por debajo, por delante y por detrás del eje internuclear de la molécula (Figura 1.11).

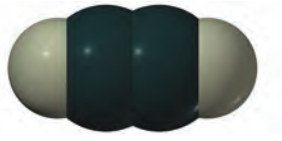
Un triple enlace consta de un enlace σ y dos enlaces π.

El resultado puede verse en el mapa de potencial del etino; la carga negativa se acumula en un cilindro alrededor de la molécula, que tiene forma ovoide.

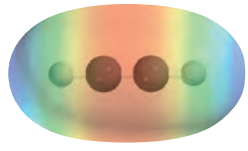


un triple enlace consta de un enlace σ y dos enlaces π

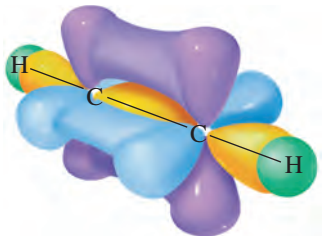
modelo molecular de barras y esferas para el etino



modelo molecular compacto para el etino



mapa de potencial electrostático para el etino



▲ **Figura 1.11**
El triple enlace crea una región de alta densidad electrónica por encima, por debajo, por delante y por detrás del eje internuclear de la molécula.

Los dos átomos de carbono en el triple enlace se mantienen unidos por seis electrones. Un triple enlace es más fuerte que uno doble y la longitud de enlace es menor.

PROBLEMA 21

Complétese el número que falta en cada uno de los espacios en blanco

a. ___ orbital *s* y ____ orbitales *p* forman ____ orbitales sp^3

b. ___ orbital *s* y ____ orbitales *p* forman ____ orbitales sp^2

c. ___ orbital *s* y ____ orbitales *p* forman ____ orbitales *sp*

PROBLEMA 22 Resuelto

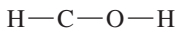
Para cada una de las siguientes especies:

a. Dibuje la estructura de Lewis

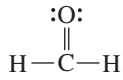
b. Describa los orbitales que cada carbono utiliza en sus enlaces e indique los ángulos de enlace aproximados

1. H_2CO **2.** CCl_4 **3.** CH_3CO_2H **4.** HCN

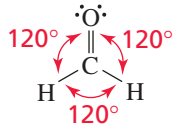
Solución a 22a1 En un primer intento de dibujar la estructura de Lewis (poniendo los hidrógenos en la parte externa de la molécula) puede parecer que el carbono es el único átomo que no forma los enlaces que debe formar.



Si se coloca un doble enlace entre el carbono y el oxígeno y se mueve el H del O al C (el H sigue estando en la parte exterior), se consigue que todos los átomos tengan el número correcto de enlaces. Los pares de electrones solitarios sirven para completar la capa de valencia del oxígeno. Puede comprobarse que ninguno de los átomos tiene carga formal.



Solución a 22b1 Como el carbono forma un doble enlace, está utilizando orbitales sp^2 (como en el etano), para unirse a los dos hidrógenos y al oxígeno y utiliza su orbital *p* sobrante para formar el segundo enlace oxígeno. Como el carbono tiene hibridación sp^2, los ángulos de enlace son de aproximadamente 120°.



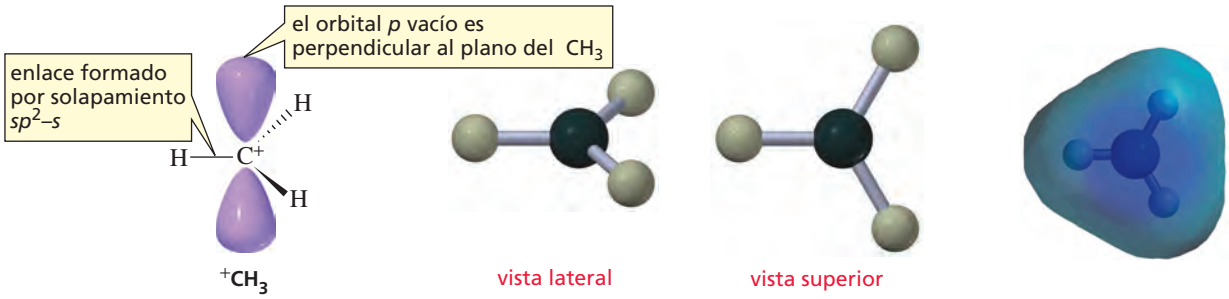
1.10 ENLACES EN EL CATIÓN METILO, EN EL RADICAL METILO Y EN EL ANIÓN METILO

No todos los átomos de carbono forman cuatro enlaces, un carbono con carga positiva, con carga negativa, o con un electrón desapareado, forma solo tres. A continuación se verán los orbitales que usa para formar tres enlaces.

El catión metilo ($^+CH_3$)

El carbono del $^+CH_3$ tiene hibridación sp^2

El carbono cargado positivamente del catión metilo está unido a tres átomos por lo que necesita hibridar tres orbitales: un orbital *s* y dos orbitales *p*. Por consiguiente, los tres enlaces se forman a partir de orbitales sp^2. El orbital *p* no hibridado permanece vacío. El carbono cargado positivamente y los tres hidrógenos unidos a él caen en el mismo plano. El orbital *p* no hibridado será perpendicular al plano de los núcleos.



$^{+}CH_3$
catión metilo

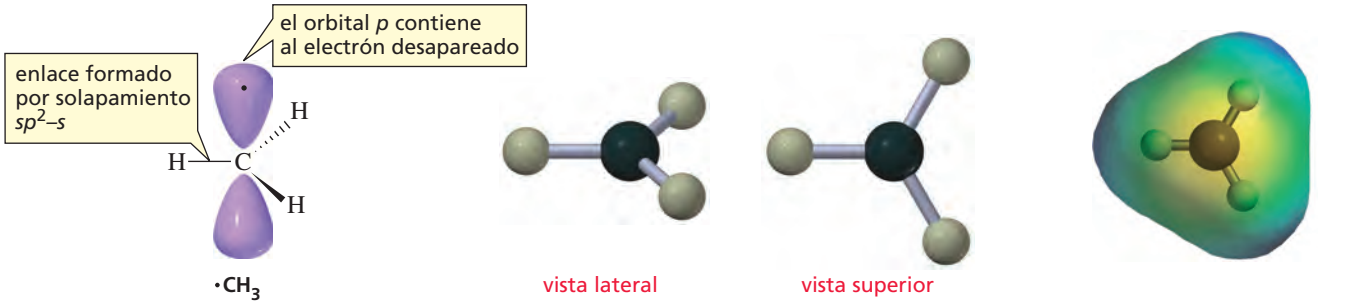
modelo molecular de barras y esferas del catión metilo

mapa de potencial electrostático del catión metilo

El radical metilo ($\cdot CH_3$)

El carbono del radical metilo también tiene hibridación sp^2. El radical metilo tiene un electrón más que el catión metilo. Este electrón está desapareado y reside en el orbital *p*, con la mitad de su densidad electrónica en cada lóbulo. Aunque el radical metilo y el catión metilo tienen la misma representación de barras y esferas, sus mapas de potencial son bastante diferentes debido al electrón adicional del radical metilo.

El carbono del $\cdot CH_3$ tiene hibridación sp^2.



$\cdot CH_3$
radical metilo

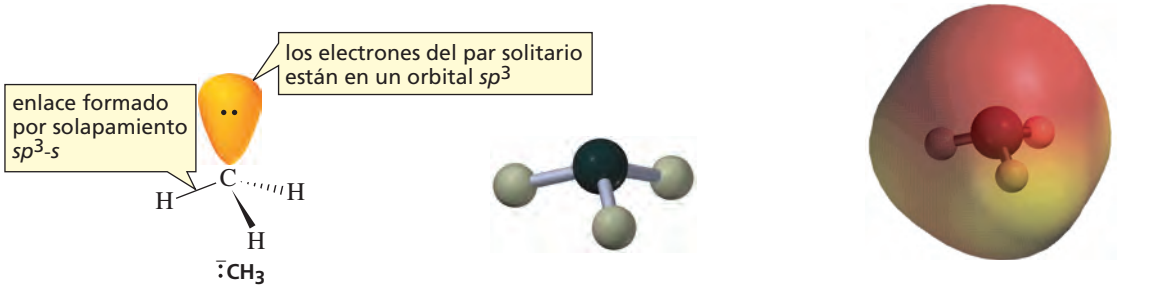
modelo molecular de barras y esferas del radical metilo

mapa de potencial electrostático del radical metilo

El anión metilo ($\bar{:}CH_3$)

El carbono cargado negativamente del anión metilo tiene tres pares de electrones de enlace y un par solitario. Los cuatro pares tienden a estar separados y los cuatro orbitales que contienen los tres pares de enlace y el par solitario se orientan hacia los vértices de un tetraedro. Por consiguiente, el carbono cargado negativamente tiene hibridación sp^3. En el anión metilo tres de los orbitales sp^3 del carbono se solapan con el orbital *s* de un hidrógeno, y el cuarto orbital sp^3 se queda con el par solitario.

El carbono del $\bar{:}CH_3$ tiene hibridación sp^2.



$\bar{:}CH_3$
anión metilo

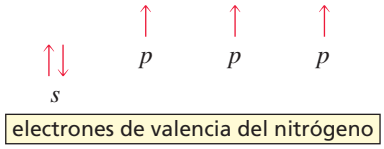
modelo molecular de barras y esferas del anión metilo

mapa de potencial electrostático del anión metilo

Merece la pena emplear un momento observando los mapas de potencial electrostático del catión metilo, del radical metilo y del anión metilo.

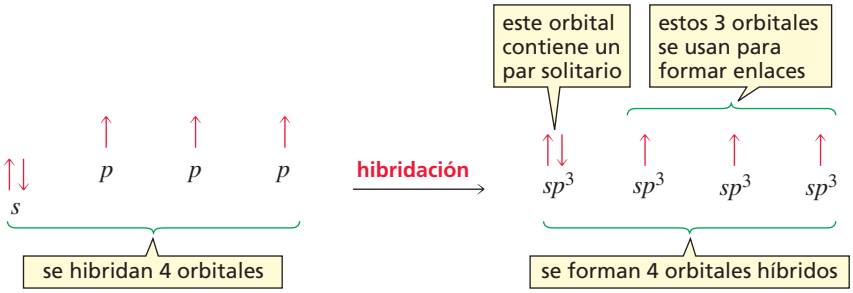
1.11 ENLACES EN EL AMONÍACO Y EN EL ION AMONIO

El átomo de nitrógeno en el amoníaco (NH_3) forma tres enlaces covalentes. La configuración electrónica del nitrógeno muestra que tiene tres electrones de valencia desapareados (Tabla 1.2), por lo que no necesita mover ningún electrón para formar los tres enlaces que precisa para completar su capa más externa con ocho electrones, es decir, para completar el octeto.



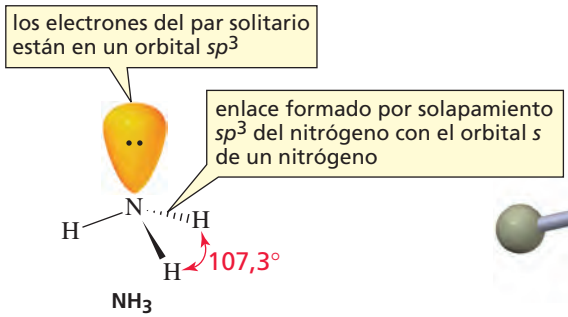
Sin embargo, esta simple imagen tiene un problema: si el nitrógeno utiliza sus orbitales *p* para formar los tres enlaces N—H, como sugiere su configuración electrónica, debería esperarse que los ángulos de enlace fueran de 90°, porque los orbitales *p* forman este ángulo, pero experimentalmente se observa que los ángulos de enlace en el NH_3 son de 107,3°.

Los ángulos de enlace experimentales permiten verificar si el amoníaco utiliza orbitales híbridos para formar sus enlaces covalentes, igual que el carbono. El orbital *s* y los tres orbitales *p* se hibridan para dar cuatro orbitales sp^3 degenerados.

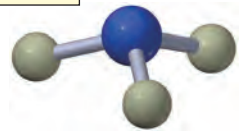


Los ángulos de enlace de una molécula indican los orbitales que participan en el enlace.

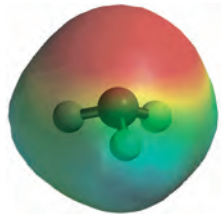
Cada uno de los tres enlaces N—H del NH_3 se forma por solapamiento de un orbital sp^3 del nitrógeno con un orbital *s* de cada hidrógeno. El par libre o solitario ocupa el cuarto orbital sp^3 del nitrógeno. El ángulo de enlace experimental (107,3°) es un poco menor que el ángulo de enlace tetraédrico (109,5°) debido al par solitario. Un par solitario es más difuso que un par de electrones de enlace que está compartido entre dos núcleos y parcialmente confinado entre ellos. Por consiguiente, el par solitario ejerce más repulsión electrónica, haciendo que los enlaces N—H se junten y que los ángulos de enlace disminuyan un poco.



NH_3
amoníaco

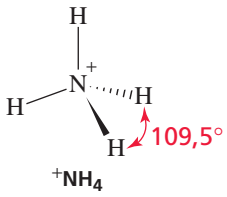


modelo molecular de barras y esferas del amoníaco

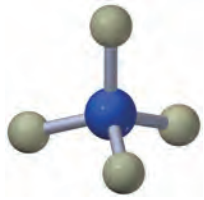


mapa de potencial electrostático del amoníaco

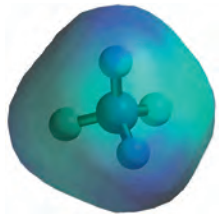
Como el ion amonio ($^+NH_4$) forma cuatro enlaces N—H idénticos y no hay pares solitarios, los ángulos de enlace son de 109,5°, igual que los ángulos de enlace del metano.



$^{+}NH_4$
ion amonio



modelo molecular de barras y esferas del ion amonio



mapa de potencial electrostático del ion amonio

Compare los mapas de potencial electrostático del amoníaco y del ion amonio.

PROBLEMA 23♦

Cuáles serán los ángulos de enlace en:

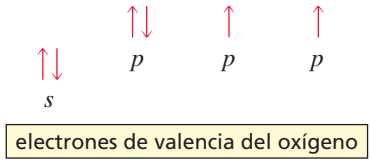
a. el catión metilo. **b.** el radical metilo. **c.** el anión metilo.

PROBLEMA 24♦

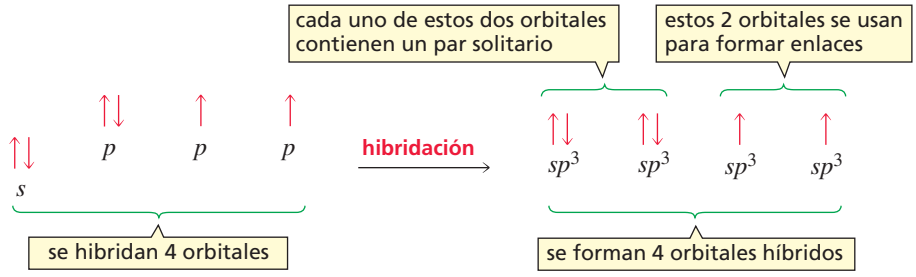
Según el mapa de potencial del ion amonio, ¿qué átomo tiene mayor densidad electrónica?

1.12 ENLACES EN EL AGUA

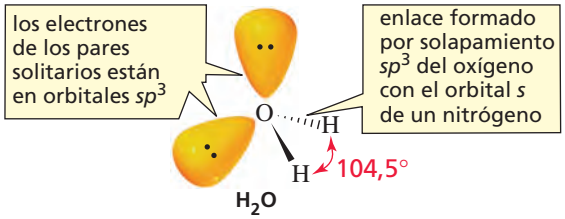
El átomo de oxígeno del agua (H_2O) forma dos enlaces covalentes. La configuración electrónica del oxígeno muestra que tiene dos electrones de valencia desapareados, por lo que no necesita mover ningún electrón para formar los dos enlaces covalentes que precisa para completar su octeto.



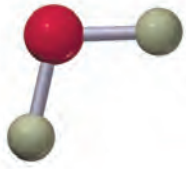
El ángulo de enlace experimentalmente observado en el H_2O es de 104,5°. Este ángulo de enlace indica que el oxígeno, como el nitrógeno y el carbono, utiliza orbitales híbridos para formar sus enlaces covalentes. Como en el nitrógeno y en el carbono, un orbital *s* y tres *p* se hibridan para formar cuatro orbitales sp^3 degenerados.



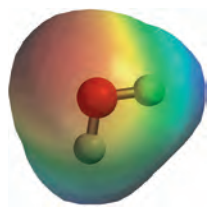
Cada uno de los dos enlaces O—H se forma por solapamiento de un orbital sp^3 del oxígeno con un orbital *s* de un hidrógeno. Un par solitario ocupa cada uno de los dos orbitales sp^3 restantes.



H_2O
agua



modelo molecular de barras y esferas del agua

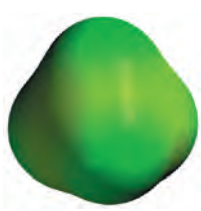


mapa de potencial electrostático del agua

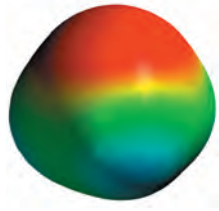
El ángulo de enlace en el agua (104,5°) es incluso menor que los ángulos de enlace del NH_3 (107,3°) porque el agua tiene dos pares solitarios relativamente difusos, mientras que el nitrógeno tiene solamente uno.

PROBLEMA 25♦

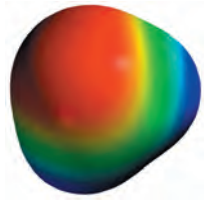
Comparando los mapas de potencial del metano, amoníaco y agua, ¿cuál es la molécula más polar? ¿cuál la menos polar?



mapa de potencial electrostático del metano



mapa de potencial electrostático del amoníaco



mapa de potencial electrostático del agua

PROBLEMA 26 Resuelto

Los ángulos de enlace del H_3O^+ son menores que _____ y mayores que _____.

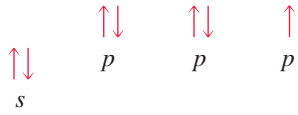
Solución El átomo de carbono en el CH_4 no tiene pares solitarios y sus ángulos de enlace son de 109,5°. El átomo de oxígeno en el H_3O^+ tiene un par solitario. El par solitario está más difundido que los pares de enlace por lo que el enlace O−H se cierra para minimizar la repulsión electrónica. Sin embargo no se cierra tanto como en el agua (104,5°) porque ahora el oxígeno tiene dos pares solitarios. Por tanto, los ángulos de enlace en el H_3O^+ tienen que ser menores que 109,5° y mayores que 104,5°.

El agua, un compuesto básico para la vida

El agua es el compuesto más abundante en los seres vivos. Sus propiedades excepcionales han permitido a la vida originarse y desarrollarse. Por ejemplo, su alto calor de fusión (calor necesario para convertir un sólido en líquido) protege a los organismos contra la congelación a bajas temperaturas, porque hay que sacar mucho calor del agua para congelarla. Su alta capacidad calorífica (calor necesario para elevar la temperatura de una sustancia un grado) minimiza los cambios de temperatura de los organismos; y su alto calor de vaporización (calor necesario para convertir un líquido en gas) permite a los animales refrescarse por si mismos con una mínima pérdida de fluido corporal. Como el agua es más densa que el hielo, el hielo formado en la superficie del agua flota y aisla al agua que está debajo. De esta manera, los océanos y los lagos se congelan de arriba hacia abajo (no de abajo a arriba) y las plantas y animales acuáticos pueden sobrevivir cuando se congelan los océanos o lagos donde habitan.

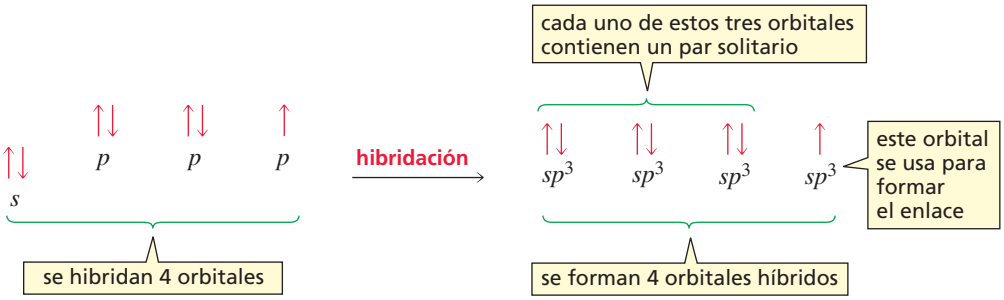
1.13 ENLACES EN UN HALURO DE HIDRÓGENO

El HF, HCl, HBr y el HI se llaman haluros de hidrógeno o halogenuros de hidrógeno. Los halógenos tienen un electrón de valencia desapareado (Tabla 1.2), por lo que forman un solo enlace covalente.

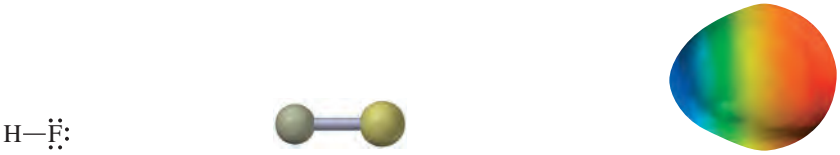


electrones de valencia de un halógeno

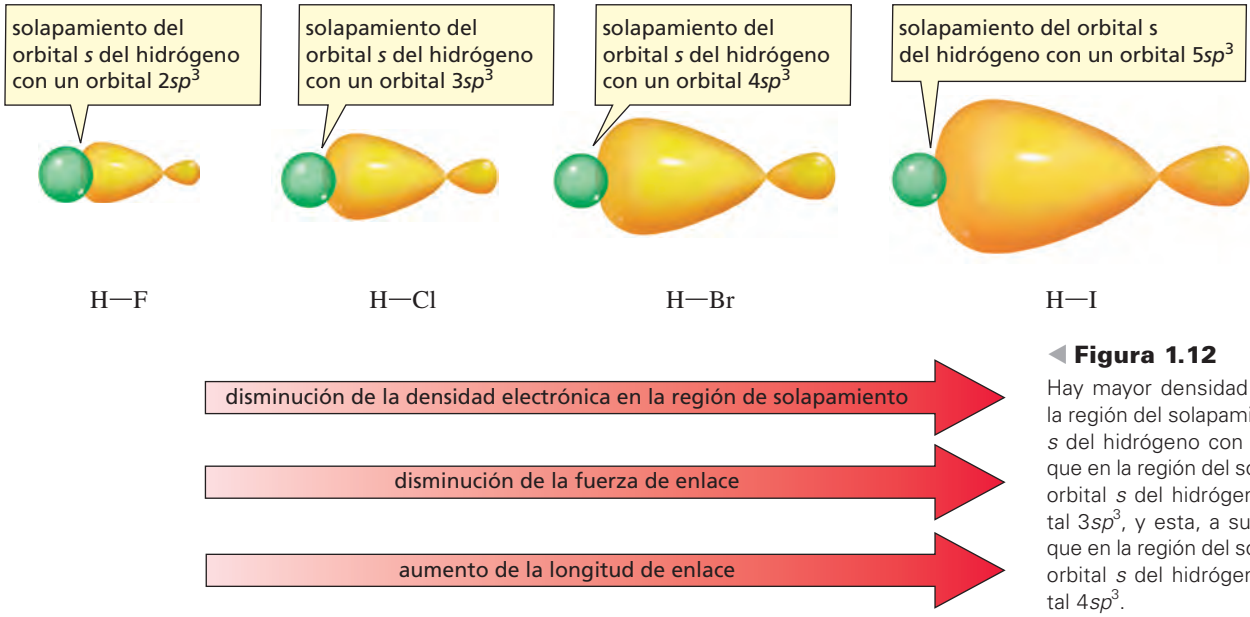
Los ángulos de enlace ayudan a conocer los orbitales que forman el enlace en el haluro de hidrógeno, como se ha visto con otras moléculas, pero los haluro de hidrógeno tienen un solo enlace y por consiguiente, no hay ángulos de enlace. Se sabe que los tres pares solitarios de un halógeno son energéticamente idénticos, y que dichos pares se posicionan para minimizar la repulsión electrónica. Estos dos hechos sugieren que los tres pares solitarios de un halógeno están en orbitales sp^3.



Por consiguiente, el enlace hidrógeno−halógeno se forma por solapamiento de un orbital sp^3 del halógeno con un orbital s del hidrógeno.

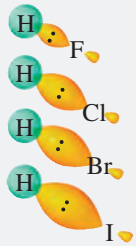


En el caso del flúor, el orbital sp^3 que se utiliza para formar el enlace pertenece a la segunda capa de electrones. En el cloro, el orbital sp^3 pertenece a la tercera capa. Como la distancia promedio al núcleo es mayor en la tercera capa que en la segunda, la densidad electrónica media es menor en el orbital $3sp^3$ que en el orbital $2sp^3$. Esto significa que la densidad electrónica, en la región donde el orbital s del hidrógeno se solapa con el orbital sp^3 del halógeno, disminuye a medida que crece el tamaño del halógeno (Figura 1.12). Por tanto, la longitud del enlace hidrógeno−halógeno se hace más grande y el enlace más débil a medida que el halógeno aumenta su tamaño (Tabla 1.6).



◀ Figura 1.12
Hay mayor densidad electrónica en la región del solapamiento del orbital s del hidrógeno con un orbital $2sp^3$ que en la región del solapamiento del orbital s del hidrógeno con un orbital $3sp^3$, y esta, a su vez, es mayor que en la región del solapamiento del orbital s del hidrógeno con un orbital $4sp^3$.

Tabla 1.6 Energías y longitudes de enlace en el enlace hidrógeno-halógeno

Haluro de hidrógeno		Longitud de enlace (Å)	Energía de enlace (kcal/mol)	(kJ/mol)
H—F		0,917	136	571
H—Cl		1,275	103	432
H—Br		1,415	87	366
H—I		1,609	71	298

El enlace hidrógeno-halógeno es más largo y débil a medida que aumenta el tamaño del halógeno.

PROBLEMA 27♦

a. ¿Cómo serán las energías y longitudes de enlace en el Cl_2 y en el Br_2?

b. ¿Cómo serán las energías y longitudes de enlaces carbono-halógeno en el CH_3F, CH_3Cl y CH_3Br?

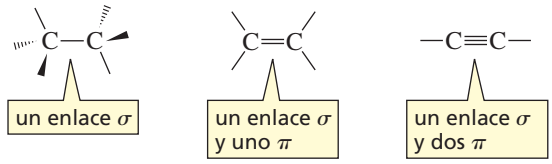
PROBLEMA 28♦

a. ¿Qué enlace será más largo? **b.** ¿Qué enlace será más fuerte?

1. C—Cl o C—I **2.** C—C o C—Cl **3.** H—Cl o H—F

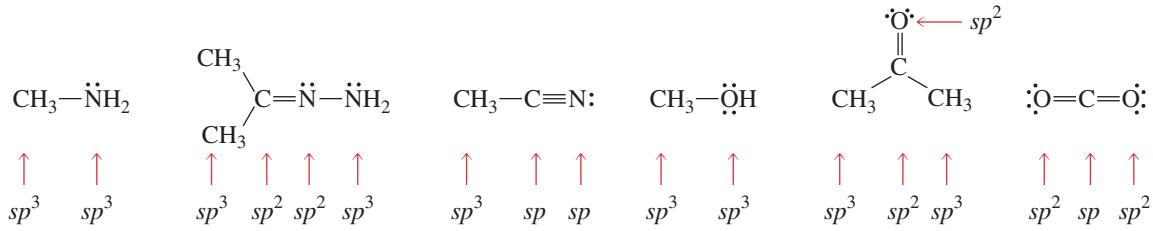
1.14 RESUMEN: HIBRIDACIÓN, LONGITUD DE ENLACE, ENERGÍA DE ENLACE Y ÁNGULOS DE ENLACE

Se ha visto que todos los enlaces simples son enlaces σ, que los dobles enlaces están compuestos por un enlace σ y uno π, y que los triples enlaces se componen de un enlace σ y dos π.



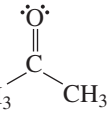
La hibridación del C, N, O es $sp^{(3 \text{ menos el número de enlaces } \pi)}$

La forma más fácil de determinar la hibridación de un carbono, nitrógeno u oxígeno es contar el número de enlaces π que forma. Si no forma enlaces π es que está hibridado sp^3; si forma un enlace π es que está hibridado sp^2; y si forma dos enlaces π es que está hibridado sp. Las excepciones pueden ser los carbocationes y los radicales que están hibridados sp^2, no porque formen un enlace π sino porque tienen un orbital p vacío o a medio llenar (Sección 1.10).



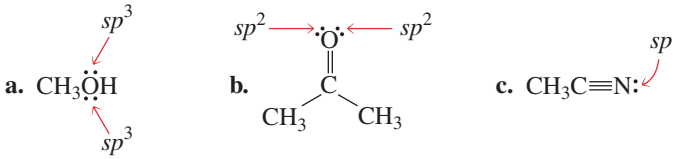
PROBLEMA 29 Resuelto

¿En qué orbitales se encuentran los pares solitarios de las siguientes moléculas?

a. $CH_3\ddot{O}H$ **b.**  **c.** $CH_3C{\equiv}N:$

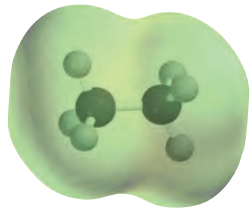
Solución

a. En este compuesto, el oxígeno forma solamente enlaces simples, por tanto su hibridación es sp^3. Utiliza dos de sus cuatro orbitales sp^3 para formar enlaces σ (uno con el C y otro con el H), y los otros dos para sus pares solitarios.

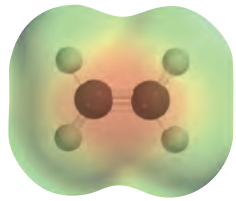


b. En este compuesto, el oxígeno forma un doble enlace, por tanto su hibridación es sp^2. Utiliza uno de los tres orbitales sp^2 para formar el enlace σ con el C y los otros dos para sus pares solitarios.

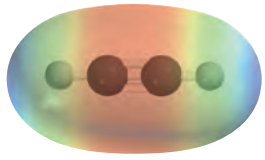
c. En este compuesto, el nitrógeno forma un triple enlace, por tanto su hibridación es sp. Utiliza uno de los orbitales sp para formar el enlace σ con el C y el otro para sus par solitario.



Etano

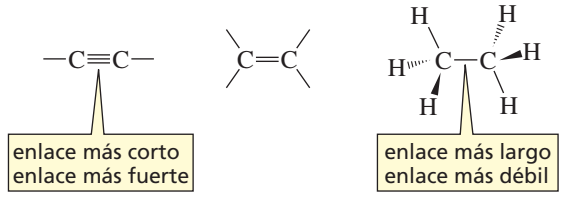


Eteno



Etino

Comparando las energías y longitudes del simple enlace carbono−carbono, del doble enlace y del triple enlace, puede verse que el enlace carbono−carbono se hace más corto y más fuerte a medida que aumenta el número de enlaces entre los átomos de carbono (Tabla 1.7). Por tanto, los triples enlaces son más cortos y fuertes que los dobles enlaces, y a su vez estos más cortos y fuertes que los enlaces simples.



la fuerza del enlace disminuye a medida que aumenta la longitud del mismo

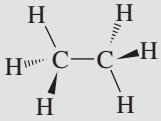
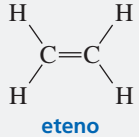
Cuanto mayor es la densidad electrónica en la región de solapamiento, más fuerte es el enlace.

El enlace es más corto cuanto más fuerte sea.

Un enlace π es más débil que un enlace σ.

La Tabla 1.7 muestra que un doble enlace (un enlace σ y uno π) es más fuerte (174 kcal/mol) que uno sencillo (un enlace σ: 90 kcal/mol), pero no es el doble de fuerte, por lo que se puede concluir que el enlace π de un doble enlace es más débil que el enlace σ.

Tabla 1.7 Comparación de las energías, ángulos y longitudes de enlace de los enlaces C—C y C—H en el etano, eteno y etino

Molécula	Hibridación del carbono	Ángulos de enlace	Longitud del enlace C—C (Å)	Energía del enlace C—C (kcal/mol)	(kJ/mol)	Longitud del enlace C—H (Å)	Energía del enlace C—H (kcal/mol)	(kJ/mol)
 etano	sp^3	109,5°	1,54	90,2	377	1,10	101,1	423
 eteno	sp^2	120°	1,33	174,5	730	1,08	110,7	463
H—C≡C—H etino	sp	180°	1,20	230,4	964	1,06	133,3	558

Alguien puede preguntarse cómo «sabe» el electrón el orbital al que tiene que ir. De hecho, los electrones no saben nada de orbitales, simplemente ocupan el espacio exterior de los átomos de la forma más estable posible. Han sido los científicos quienes han creado el concepto de orbital para explicar la forma en que los electrones se ordenan.

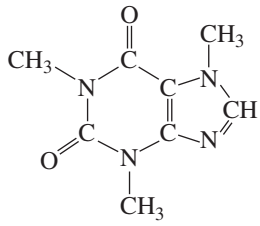
PROBLEMA 30♦

¿Cuál de los enlaces de un doble enlace carbono-oxígeno tiene un solapamiento orbital-orbital más efectivo, el enlace σ o el enlace π?

granos de café

PROBLEMA 31

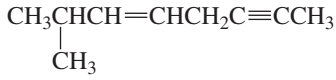
La cafeína es un insecticida natural que se encuentra en las semillas y hojas de ciertas plantas, matando a los insectos que se alimentan con esa planta. La cafeína es extraída para consumo humano de los granos de café, de las nueces de kola, y de las hojas de la planta del té. Como estimula el sistema nervioso central, previene temporalmente la somnolencia. Dibuje los pares solitarios que faltan a la estructura de la cafeína.



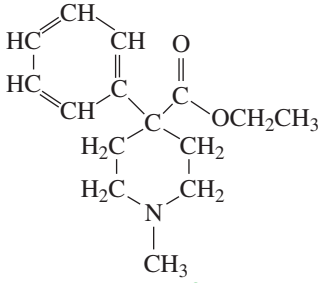
cafeína

PROBLEMA 32

a. ¿Cuál es la hibridación de cada átomo de carbono en el siguiente compuesto?

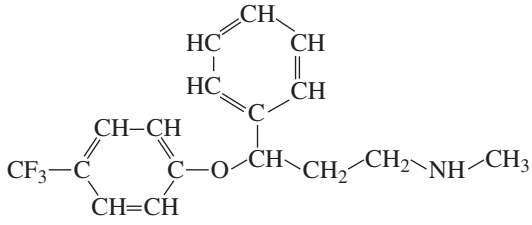


b. ¿ Cuál es la hibridación de cada átomo en el Demerol y en el Prozac?



Demerol®

se usa para tratar el dolor moderado o fuerte



Prozac®

se usa para tratar la depresión, desórdenes obsesivo-convulsivos, algunos desórdenes alimenticios y ataques de pánico

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Predicción de ángulos de enlace

Se desea predecir el ángulo aproximado del enlace C—N—H en la $(CH_3)_2NH$

En primer lugar, hay que determinar la hibridación del átomo central (el N). Como el N forma solamente enlaces simples, se puede asegurar que la hibridación es sp^3. A continuación hay que ver si hay pares solitarios que puedan afectar al ángulo de enlace. Un nitrógeno no cargado tiene un par de electrones solitarios. Basándose en estos datos se puede predecir que el ángulo del enlace C—N—H será aproximadamente de 107,3°, el mismo que el ángulo del enlace H—N—H en el NH_3, que es otro compuesto con un nitrógeno con hibridación sp^3 y un solo par solitario.

Ahora se puede utilizar la misma estrategia para resolver el Problema 33.

PROBLEMA 33♦

Predíganse los ángulos aproximados de enlace para

a. el ángulo C—N—C del $(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2$ **b.** el ángulo C—N—H del $CH_3CH_2NH_2$

c. el ángulo H—C—N del $(CH_3)_2NH$ **d.** el ángulo H—C—O del CH_3OCH_3

PROBLEMA 34

Describa los orbitales utilizados en el enlace y los ángulos de enlace en los siguientes compuestos:

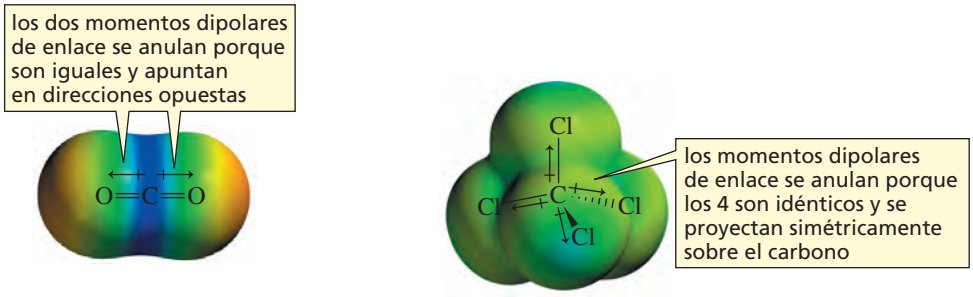
a. CCl_4 **b.** CH_3OH **c.** HCOOH **d.** N_2

1.15 EL MOMENTO DIPOLAR DE LAS MOLÉCULAS

En la Sección 1.3 se ha visto que si una molécula tiene un enlace covalente, el momento dipolar de la molécula es igual al momento dipolar del enlace. Cuando tienen más de un enlace covalente, hay que tener en cuenta la geometría de la molécula porque, tanto la *magnitud* como la *dirección* de los momentos dipolares de los enlaces (suma vectorial), determinan el momento dipolar de la molécula.

> *El momento dipolar depende de la magnitud y dirección de los momentos dipolares individuales de los enlaces en la molécula.*

Como hay que tener en cuenta la dirección de los dipolos de cada enlace, las moléculas perfectamente simétricas no tienen momento dipolar. Por ejemplo, en el dióxido de carbono (CO_2) el carbono está unido a dos átomos de O y por tanto utiliza orbitales *sp* para formar dos enlaces σ C—O. Los orbitales *p* restantes forman los dos enlaces π C—O. Los orbitales *sp* forman un ángulo de enlace de 180° que hace que los momentos dipolares de los enlaces C—O se anulen entre sí. Por consiguiente, la molécula de dióxido de carbono tiene momento dipolar nulo.

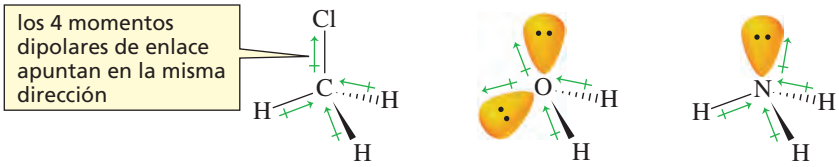


dióxido de carbono
$\mu = 0$ D

tetracloruro de carbono
$\mu = 0$ D

Otra molécula simétrica es la del tetracloruro de carbono (CCl_4). Los cuatro átomos unidos al carbono sp^3 son idénticos y se proyectan simétricamente desde el átomo de carbono. Como en el CO_2, la simetría de la molécula hace que los momentos dipolares de los enlaces se anulen y el tetracloruro de carbono tampoco tiene momento dipolar.

El momento dipolar del clorometano (CH_3Cl) es mayor (1,87 D) que el momento dipolar del enlace C—Cl (1,5 D) porque los dipolos C—H están orientados de tal manera que refuerzan el dipolo del enlace C—Cl. En otras palabras, todos los electrones empujan en la misma dirección.



clorometano
$\mu = 1{,}87$ D

agua
$\mu = 1{,}85$ D

amoníaco
$\mu = 1{,}47$ D

El momento dipolar del agua (1,85 D) es mayor que el momento dipolar del enlace simple O—H (1,5 D) porque los dipolos de los dos enlaces O—H se refuerzan entre sí; los pares electrónicos solitarios también contribuyen al momento dipolar. De la misma forma, el momento dipolar del amoníaco (1,47 D) es mayor que el momento dipolar del enlace simple N—H (1,3 D).

PROBLEMA 35

Observe las diferencias en forma y color de los mapas de potencial del amoníaco y del ion amonio, de la Sección 1.11.

PROBLEMA 36♦

¿Cuál de las siguientes moléculas tendrán momento dipolar nulo?

a. CH_3CH_3 **b.** $H_2C{=}O$ **c.** CH_2Cl_2 **d.** $H_2C{=}CH_2$ **e.** $H_2C{=}CHBr$

CONCEPTOS A RECORDAR

- **Compuestos orgánicos** son compuestos que contienen carbono.
- El **número atómico** de un átomo es el número de protones en su núcleo (o el número de electrones que le rodean en el átomo neutro).
- El **número másico** de un átomo es la suma de sus protones y sus neutrones.
- Los **isótopos** tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos.
- La **masa atómica** es la masa promedio de los átomos del elemento.
- La **masa molecular** es la suma de las masas atómicas de todos los átomos de una molécula
- Un **orbital atómico** describe el volumen alrededor del núcleo donde es más probable encontrar al electrón.
- Cuanto más próximo está un orbital a su núcleo, menor es su energía.
- El **mínimo de energía** corresponde al **máximo de estabilidad.**
- Los electrones se asignan a los orbitales siguiendo tres reglas: un electrón va al orbital disponible de más baja energía; no se pueden asignar más de dos electrones a un orbital; un electrón ocupará un orbital vacío antes que aparearse con un electrón en un orbital con la misma energía.
- Un átomo es más estable si su capa más externa está llena o contiene ocho electrones, y si no tiene electrones de más alta energía.
- La **regla del octeto** establece que un átomo cede, acepta o comparte electrones para completar su capa más externa, o para conseguir una capa exterior con ocho electrones.
- La **electronegatividad** es una medida de la habilidad de un átomo para atraer sus electrones de enlace hacia si mismo.
- La **configuración electrónica** de un átomo describe los orbitales atómicos ocupados por los electrones del átomo.
- Un **protón** es un ion hidrógeno cargado positivamente; un **ion hidruro** es un ion hidrógeno cargado negativamente.
- Un **enlace iónico** resulta de la atracción entre iones de cargas opuestas.
- Un **enlace covalente** se forma cuando dos átomos comparten un par de electrones.
- Un **enlace covalente polar** es un enlace covalente entre átomos con diferentes **electronegatividades**.
- Cuanto mayor sea la diferencia de electronegatividades entre los átomos que forman un enlace, más próximo al enlace iónico estará ese enlace en la escala de tipos de enlace.
- Un **enlace covalente polar** tiene un dipolo (un extremo positivo y otro negativo) que se mide mediante el **momento dipolar**.
- El **momento dipolar** de una molécula depende de la magnitud y la dirección de todos los momentos dipolares de los enlaces.
- Los **electrones internos** son electrones en las capas internas. Los **electrones de valencia** son los electrones de la capa más externa. Los **pares de electrones libres o solitarios** son electrones de valencia que no forman enlaces.
- **Carga formal** = número de electrones de valencia menos número de electrones para sí mismo (todos los electrones solitarios y la mitad de los electrones de enlace).
- Las **estructuras de Lewis** indican cómo están unidos los átomos y muestran los **pares solitarios** y las **cargas formales**.

- Cuando el átomo es neutro, el C forma 4 enlaces, el N forma 3, el O dos y el H y los halógenos forman un enlace.
- Cuando el átomo es neutro, el N tiene un par solitario, el O tiene dos y un halógeno tiene tres pares solitarios.
- Un **carbocatión** es un carbono cargado positivamente; un **carbanión** es un carbono cargado negativamente; y un **radical** tiene un electrón desapareado.
- Todos los **enlaces simples** de los compuestos orgánicos son **enlaces sigma** (σ); el solapamiento lateral de orbitales *p* da lugar a los **enlaces pi** (π).
- La **energía de enlace** se mide por medio de la **energía de disociación del enlace.** Un enlace σ es más fuerte que un enlace π.
- Para poder formar cuatro enlaces, el carbono tiene que promover un electrón de un orbital s a un orbital *p* vacío.
- El C, N, O y los halógenos forman enlaces usando **orbitales híbridos**.
- La **hibridación** del C, N, o del O depende de número de enlaces π que forme; cero enlaces $\pi = sp^3$; un enlace $\pi = sp^2$; dos enlaces $\pi = sp$. Son excepciones los carbocationes y los radicales, que tienen hibridación sp^2.
- Un **doble enlace** consta de un enlace σ y un enlace π; un **triple enlace** consta de un enlace σ y dos enlaces π.
- Cuanto mayor sea la densidad electrónica en la región de solapamiento de orbitales, más fuerte y más corto será el enlace.
- Los triples enlaces son más fuertes y cortos que los dobles enlaces, que a su vez son más fuertes y cortos que los enlaces sencillos. Cuanto más corto es el enlace, más fuerte es.
- Los pares de electrones solitarios y los pares enlazantes de un átomo tratan de colocarse lo más separados posible.

GLOSARIO

Las definiciones de las palabras clave de cada capítulo se pueden encontrar al comienzo de ese capítulo en el *Study Guide/Solutions Manual*. Las definiciones de las palabras clave utilizadas en el libro, se pueden encontrar en el Glosario de la página G-1.

PROBLEMAS

37. Dibuje una estructura de Lewis para cada una de las siguientes especies:
a. H_2CO_3 **b.** CO_3^{2-} **c.** CH_2O **d.** CO_2

38. **a.** ¿Cuál de las siguientes moléculas tiene un enlace covalente apolar?
b. ¿Cuál de las siguientes moléculas tiene un enlace más iónico?
CH_3NH_2 CH_3CH_3 CH_3F CH_3OH

39. ¿Cuál es la hibridación de todos los átomos (excepto los H) en cada una de las siguientes moléculas? ¿Cuáles son los ángulos de enlace?
a. NH_3 **b.** $^-CH_3$ **c.** $^+NH_4$ **d.** $^+CH_3$ **e.** HCN **f.** $C(CH_3)_4$ **g.** H_3O^+

40. Indique cuál es la carga formal de cada átomo:
a. H:Ö: **b.** H:Ö· **c.** H—N̈—H **d.** H—C̈—H

41. Dibuje la estructura condensada de un compuesto que contiene solamente átomos de carbono e hidrógeno y que tiene:
a. tres carbonos con hibridación sp^3.
b. un carbono con hibridación sp^3 y dos carbonos con hibridación sp^2.
c. dos carbonos con hibridación sp^3 y dos carbonos con hibridación sp.

42. Indique cuáles son los ángulos de enlace aproximados de:
a. el ángulo del enlace C—N—C en el $(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2$
b. el ángulo del enlace C—O—H en el CH_3OH
c. el ángulo del enlace C—N—H en el $(CH_3)_2NH$
d. el ángulo del enlace C—N—C en el $(CH_3)_2NH$

43. ¿Cuál es la configuración electrónica de las siguientes especies? (La configuración electrónica del carbono se escribe: $1s^22s^22p^2$):
a. Ca **b.** Ca^{2+} **c.** Ar **d.** Mg^{2+}

44. Dibuje una estructura de Lewis para cada una de las siguientes especies:
a. CH_3NH_2 **b.** HNO_2 **c.** N_2H_4 **d.** NH_2O^+

45. Solo una de las siguientes fórmulas describe un compuesto que realmente existe. Corrija las demás fórmulas para que se correspondan con compuestos que puedan existir.

a. $CH_3CH_3CH_3$ **c.** $(CH_3)_2CCH_3$ **e.** $CH_3CH_2CH_2$

b. CH_5 **c.** $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ **f.** $CH_3CHCH_2CH_3$

46. Ordene los siguientes enlaces de más polar a menos polar:

a. C—O, C—F, C—N **b.** C—Cl, C—I, C—Br **c.** H—O, H—N, H—C **d.** C—H, C—C, C—N

47. ¿Cuál es la hibridación del átomo indicado en cada una de las siguientes moléculas?

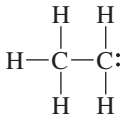
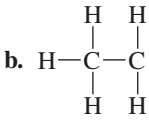
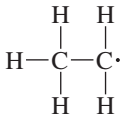
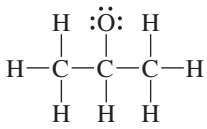
a. $CH_3\underset{\downarrow}{C}H{=}CH_2$ **b.** $CH_3\overset{\overset{O}{\leftarrow}}{\underset{\downarrow}{C}}CH_3$ **c.** $CH_3CH_2\underset{\downarrow}{O}H$ **d.** $CH_3C{\equiv}\underset{\downarrow}{N}$ **e.** $CH_3\underset{\downarrow}{O}CH_2CH_3$

48. Escriba la estructura de Kekulé de cada uno de los siguientes compuestos:

a. CH_3CHO **c.** CH_3COOH **e.** $CH_3CH(OH)CH_2CN$

b. CH_3OCH_3 **d.** $(CH_3)_3COH$ **f.** $(CH_3)_2CHCH(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$

49. Escriba las cargas formales.

a.  **b.**  **c.**  **d.** 

50. Indique cuál es el ángulo de enlace aproximado:

a. el ángulo H—C—H en el $H_2C{=}O$ **b.** el ángulo C—C—N en el $CH_3C{\equiv}N$

51. Muestre la dirección del momento dipolar en cada uno de los siguientes enlaces (véanse las electronegatividades de la Tabla 1.3):

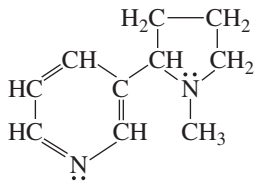
a. H_3C—Br **b.** CH_3—Li **c.** HO—NH_2 **d.** I—Br **e.** H_3C—OH **f.** $(CH_3)_2N$—H

52. a. ¿Cuál de los enlaces indicados en cada compuesto es más corto?

b. Indique la hibridación de los átomos de C, N, O, y halógeno en cada compuesto.

1. $CH_3\underset{\downarrow}{C}H{=}CH\underset{\downarrow}{C}{\equiv}CH$ **2.** $CH_3\overset{\overset{O}{\rightarrow}}{\underset{\downarrow}{C}}CH_2{-}OH$ **3.** $CH_3NH\underset{\downarrow}{-}CH_2CH_2N\underset{\downarrow}{=}CHCH_3$ **4.** $Br\underset{\downarrow}{-}CH_2CH_2\underset{\downarrow}{-}Cl$

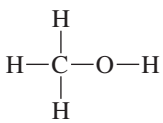
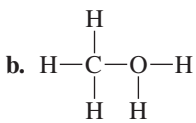
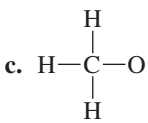
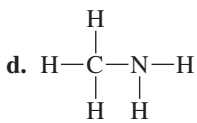
53. ¿En qué orbitales están los pares solitarios de la nicotina?



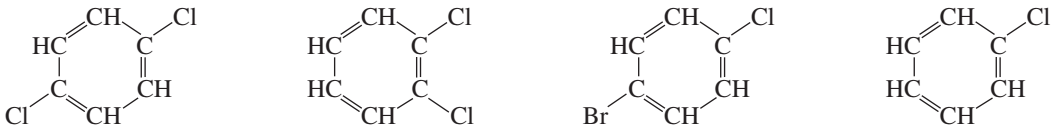
nicotina

La nicotina es muy adictiva porque aumenta la concentración de dopamina en el cerebro; la liberación de dopamina hace que una persona se sienta bien

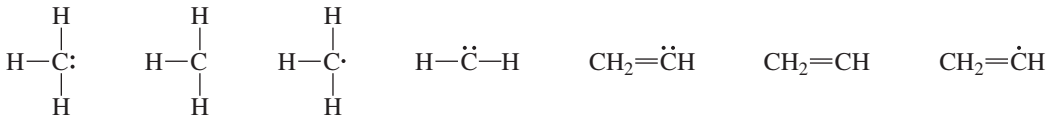
54. Dibuje los pares solitarios que faltan y determínense las cargas formales a cada una de las siguientes moléculas:

a.  **b.**  **c.**  **d.** 

55. Ordene los siguientes compuestos de mayor momento dipolar a menor momento dipolar:



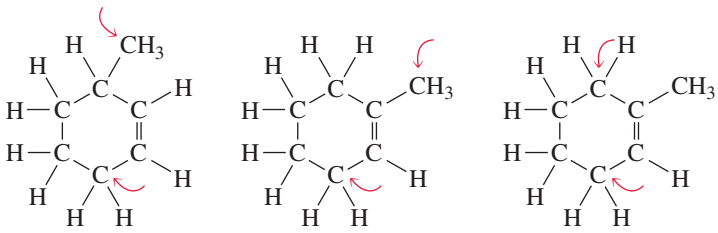
56. Determine la carga formal de cada átomo:



57. **a.** ¿Cuál/cuáles de estas especies tiene ángulos de enlace de 109,5°? **b.** ¿Cuál/cuáles tiene ángulos de enlace de 120°?

H_2O H_3O^+ $^+CH_3$ BF_3 NH_3 $^+NH_4$ $^-CH_3$

58. Determine si los carbonos sp^2 y los carbonos sp^3 indicados con una flecha, caen en el mismo plano:



59. El metóxido de sodio (CH_3ONa) tiene enlaces iónicos y covalentes. ¿Cuál es el enlace iónico?¿Cuántos enlaces covalentes tiene la molécula?

60. **a.** ¿Porqué el enlace H—H (0,74 Å) es más corto que el enlace C—C (1,54 Å)?

b. ¿Cuál será la longitud del enlace C—H?

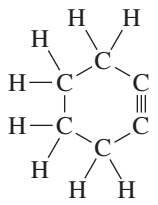
61. Diga qué compuesto tiene mayor momento dipolar, el $CHCl_3$ o el CH_2Cl_2.

62. Diga qué compuesto tiene el enlace C—Cl más largo.

CH_3CH_2Cl
antes se usaba como refrigerante, es un anestésico y un gas propulsor de aerosoles

$CH_2{=}CHCl$
se usa como compuesto de partida para sintetizar un plástico que se usa para fabricar botellas, ensolados y filme transparente para envasar comidas

63. Explique porqué el siguiente compuesto no es estable.



64. El siguiente compuesto tiene dos isómeros. Uno de ellos tiene momento dipolar nulo mientras que el otro tiene un momento dipolar de 2,95 D. Con esta información, propóngase la estructura de los dos isómeros.

ClCH═CHCl

2 Ácidos y bases: fundamental para entender la Química Orgánica

Decadas de lluvia ácida han desvastado los bosques de píceas noruegas, cerca de Hora Svatého Sebestiana, en la República Checa.

La química que se muestra en este capítulo explica la causa de la lluvia ácida y por qué destruye monumentos y plantas, por qué el ejercicio físico aumenta la velocidad de respiración, por qué el Fosamax previene el desgaste óseo, por qué la sangre debe estar tamponada y cómo se consigue ese tampón. Los ácidos y bases juegan un papel muy importante en química orgánica. Lo que se aprenda en este capítulo, reaparecerá en casi todos los demás capítulos de este libro en una u otra forma. La importancia de los ácidos y las bases orgánicas se pondrá claramente de manifiesto cuando se estudie cómo reaccionan los compuestos orgánicos.

Es dificil de creer, pero en su tiempo, los químicos caracterizaban los compuestos probándolos. Los primeros químicos llamaron ácidos a los compuestos que tenían sabor ácido (del latín *acidus*). Son ácidos muy comunes el ácido cítrico que se encuentra en los limones y otros cítricos, el ácido acético que se encuentra en el vinagre y el ácido clorhídrico que se encuentra en el estómago y cuyo sabor recuerda el vómito.

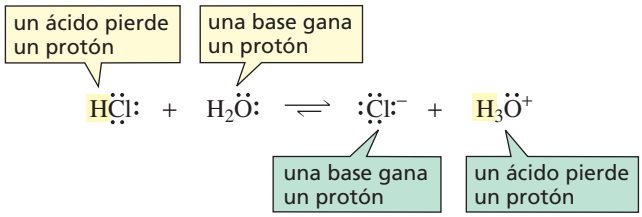
Los compuestos que neutralizan a los ácidos, es decir los que destruyen sus propiedades ácidas, se llaman bases o compuestos alcalinos. Los limpiadores de vidrio y las disoluciones para desatascar tuberías son compuestos alcalinos de uso corriente.

2.1 INTRODUCCIÓN A LOS ÁCIDOS Y BASES

Se debe prestar atención a dos definiciones de los términos ácido y base, la definición de Brønsted-Lowry y la definición de Lewis.

Según Brønsted y Lowry, un **ácido** es una especie que pierde un protón, y **base** es una especie que gana un protón (recuérdese que el ion hidrógeno cargado positivamente, se llama protón). Por ejemplo, en la reacción que se muestra a continuación, el cloruro de hidrógeno (HCl) es un ácido porque pierde un protón, y el agua es una base porque

gana un protón. En la reacción opuesta, el H_3O^+ es un ácido porque pierde un protón, y el Cl^- es una base porque gana un protón.



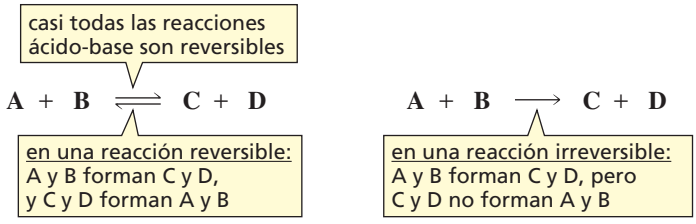
El agua puede aceptar un protón porque tiene dos pares solitarios, cualquiera de ellos puede formar un enlace covalente con un protón, y el Cl^- puede aceptar un protón porque cualquiera de sus pares solitarios puede formar un enlace covalente con un protón. Por tanto, según la definición de Brønsted-Lowry:

Cualquier especie que tenga un hidrógeno puede actuar como un ácido.

Cualquier especie que tenga un par solitario puede actuar como una base.

La reacción de un ácido con una base se llama **reacción ácido-base** o **reacción de transferencia de protones**. En una reacción ácido-base deben estar presentes tanto un ácido como una base, porque un ácido no puede perder un protón sin que una base esté presente y lo acepte. La mayor parte de *las reacciones ácido-base son reversibles*. Para escribir las reacciones reversibles se utiliza una ecuación química con una doble flecha. En la Sección 2.5 se verá cómo se puede determinar si en el equilibrio, está favorecida la formación de los productos o de los reactivos.

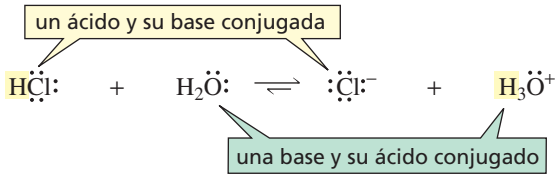
La mayor parte de las reacciones son reversibles



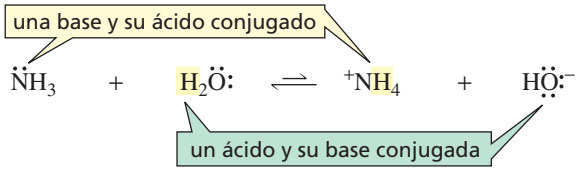
Cuando un ácido pierde un protón, la especie que resulta sin el protón se llama **base conjugada** del ácido. Así, el Cl^- es la base conjugada del HCl y el H_2O es la base conjugada del H_3O^+. Cuando una base gana un protón, la especie que resulta con el protón incorporado, se llama **ácido conjugado** de la base. Por tanto, el HCl es el conjugado del Cl^-, y el H_3O^+ es el ácido conjugado del H_2O.

Una base conjugada se forma eliminando un protón al ácido.

Un ácido conjugado se forma añadiendo un protón a una base.



Otro ejemplo de reacción ácido-base es la reacción entre el amoníaco y el agua: el amoníaco (NH_3) es una base porque gana un protón, y el agua es un ácido porque pierde un protón. En la reacción inversa, el ion amonio ($^+NH_4$) es un ácido porque pierde un protón y el ion hidróxido (HO^-) es una base porque gana un protón. Por tanto, el HO^- es la base conjugada del H_2O, y el $^+NH_4$ es el ácido conjugado del NH_3, el NH_3 es la base conjugada del $^+NH_4$ y el H_2O es el ácido conjugado del HO^-.



Obsérvese que en la primera de las dos reacciones el agua es una base, mientras que en la segunda es un ácido. El agua puede actuar como base porque tiene un par solitario, y puede actuar como ácido porque tiene un protón que puede perder. En la Sección 2.4 se verá cómo es posible predecir el comportamiento del agua como base en la primera reacción y como ácido en la segunda.

Una base fuerte tiene gran afinidad por el protón.

Una base débil tiene poca afinidad por el protón.

La **acidez** es una medida de la tendencia de un compuesto a perder un protón, mientras que **basicidad** es una medida de la afinidad de un compuesto por un protón. Ácido fuerte es aquel que tiene mucha tendencia a perder un protón. Esto significa que su base conjugada debe ser débil porque tiene poca afinidad por el protón. Un ácido débil tiene poca tendencia a perder un protón, lo que indica que su base conjugada es fuerte porque tiene gran afinidad por el protón. Por tanto, existe una importante relación entre un ácido y su base conjugada:

Cuanto más fuerte sea un ácido, más débil será su base conjugada.

Por ejemplo, el HBr es un ácido más fuerte que el HCl, por tanto, el Br^- es una base más débil que el Cl^-.

PROBLEMA 1♦

¿Cuáles de las siguientes moléculas *no son* ácidos?

CH_3COOH CO_2 HNO_2 HCOOH CCl_4

PROBLEMA 2♦

Escríbanse los productos de la reacción ácido-base cuando:

a. HCl es el ácido y NH_3 es la base. **b.** H_2O es el ácido y $^-NH_2$ es la base.

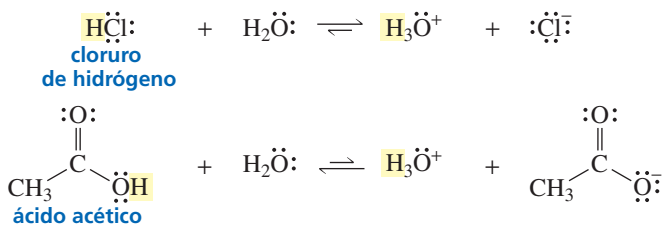
PROBLEMA 3♦

a. ¿Cuál es el ácido conjugado de cada una de las siguientes moléculas?
1. HN_3 **2.** Cl^- **3.** HO^- **4.** H_2O

b. ¿Cuál es la base conjugada de cada una de las siguientes moléculas?
1. HN_3 **2.** HBr **3.** HNO_3 **4.** H_2O

2.2 pK_a Y pH

Cuando un ácido fuerte como el cloruro de hidrógeno, se disuelve en agua, casi todas las moléculas se disocian (se separan en iones) lo que significa que en este equilibrio, están favorecidos los *productos*; el equilibrio está desplazado hacia la derecha. Cuando un ácido más débil como el ácido acético, se disuelve en agua, sólo unas pocas moléculas se disocian, es decir en este equilibrio están favorecidos los *reactivos*; el equilibrio está desplazado hacia la izquierda. En estos casos se puede dibujar una flecha más larga que indica hacia donde está favorecido el equilibrio.



El grado en que el ácido está disociado se conoce por medio de la **constante de disociación ácida**, K_a. Se utilizan paréntesis para indicar las concentraciones de los reactivos y productos (en mol/litro).

$$HA \rightleftharpoons H_3O^+ + A^- \qquad K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

Cuanto mayor es la constante de disociación ácida, más fuerte es el ácido, es decir, más fuerte es su tendencia a perder un protón. El cloruro de hidrógeno con una constante de disociación de 10^7, es más fuerte que el ácido acético con una constante de disociación de $1{,}74 \times 10^{-5}$. Por comodidad, la fuerza de un ácido se suele expresar por su **pK_a**, mejor que por el valor de su K_a, siendo:

Cuanto más fuerte es un ácido, más fácilmente pierde su protón.

$$pK_a = -\log K_a$$

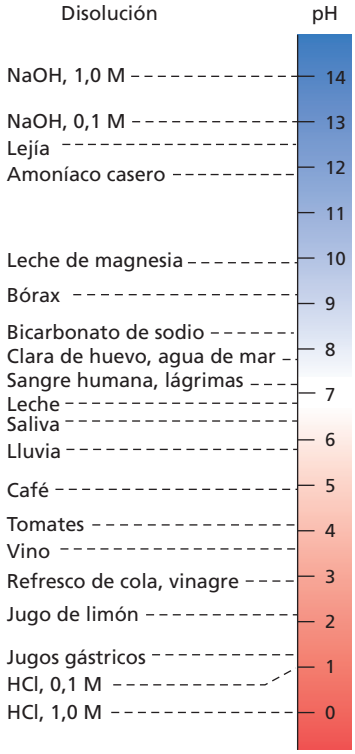
El pK_a del cloruro de hidrógeno es −7 y el pK_a del ácido acético es 4,76. Obsérvese que cuanto más fuerte es el ácido, más pequeño es el valor de su pK_a.

Cuanto más fuerte es un ácido, más pequeño es el valor de su pK_a.

ácidos muy fuertes	$pK_a < 1$
ácidos moderadamente fuertes	$pK_a = 1-3$
ácidos débiles	$pK_a = 3-5$
ácidos muy débiles	$pK_a = 5-15$
ácidos extremadamente débiles	$pK_a > 15$

La concentración de protones en una disolución se mide con el **pH**. La concentración de protones puede ser escrita $[H^+]$, o considerando que el protón en disolución se encuentra solvatado, como $[H_3O^+]$

$$pH = -\log [H^+]$$



En el margen se muestran los valores del pH de algunas disoluciones comunes; cuánto más bajo es el pH, más ácida es la disolución. Así puede verse que el jugo de limón es más ácido que el café, y la lluvia es más ácida que la leche. Las disoluciones con valores de pH menores que 7 son ácidas, mientras que los valores mayores que 7 corresponden a disoluciones básicas. El pH de una disolución se puede cambiar simplemente añadiendo un ácido o una base a la disolución.

No debe confundirse pH con pK_a. La escala de pH se utiliza para medir la acidez de una disolución, mientras que el pK_a indica la tendencia de un compuesto a perder su protón. Por tanto, el pK_a es una característica particular de un compuesto, como el punto de fusión o el punto de ebullición.

PROBLEMA 4♦

a. ¿Cuál es más ácido? Un ácido con un pK_a de 5,2 o uno con un pK_a de 5,8.
b. ¿Cuál es más ácido? Un ácido con una constante de disociación de $3{,}4 \times 10^{-3}$ o uno con una constante de disociación de $2{,}1 \times 10^{-4}$.

PROBLEMA 5♦

El ácido butírico es el compuesto responsable del olor y sabor característicos de la leche ácida, tiene un valor de pK_a de 4,82, y la vitamina C tiene un valor de pK_a de 4,17. ¿Cuál es más ácido? el ácido butírico o la vitamina C.

PROBLEMA 6♦

Los antiácidos son compuestos que neutralizan el ácido del estómago. Escríbanse las reacciones por las que la leche de magnesia, el Alka-Setzer o el Tums eliminan el ácido:

a. leche de magnesia: $Mg(OH)_2$
b. Alka-Setzer: $KHCO_3$ y $NAHCO_3$
c. Tums: $CaCO_3$

PROBLEMA 7♦

¿Cómo son los siguientes fluidos corporales? ácidos o básicos

a. bilis: (pH = 8,4) **b.** orina: (pH = 5,9) **c.** médula raquídea: (pH = 7,4)

Lluvia ácida

La lluvia es ligeramente ácida (pH = 5,5) porque el agua reacciona con el CO_2 del aire para formar ácido carbónico (un ácido débil con pK_a de 6,4).

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

ácido carbónico

En algunas parte del globo se han registrado lluvias mucho más ácidas (valores de pH de 4,3). Estas «lluvias ácidas» se forman cuando se forman dióxido de azufre y óxidos de nitrógeno, porque el agua reacciona con estos gases y forma ácidos fuertes como el ácido sulfúrico (pK_a = −5,0) y el ácido nítrico (pK_a = −1,3). La combustión de combustibles sólidos para la producción de energía eléctrica es el principal factor responsable de la formación de estos gases productores de ácidos.

La lluvia ácida tiene muchos efectos perniciosos, puede destruir la vida en lagos y ríos, puede acidificar el suelo de forma que las cosechas no puedan crecer o, puede destruir los bosques (véase la pág. 40) y puede deteriorar las pinturas y los materiales de construcción, incluyendo los monumentos y estatuas que son parte de nuestro patrimonio cultural. El mármol, que es una forma de carbonato de calcio, se desintegra porque los protones reaccionan con el CO_3^{2-} para formar ácido carbónico, que se descompone en CO_2 y H_2O (reacción inversa de la mostrada anteriormente)

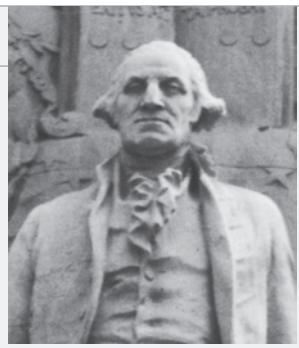


foto tomada en 1935

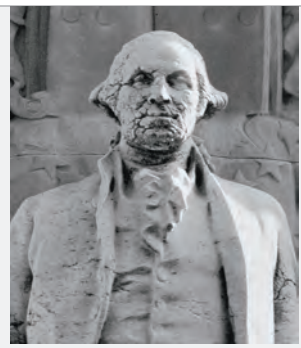


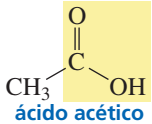
foto tomada en 1994

Estatua de George Washington en el Washington Square Park, en Greenwich Village, New York.

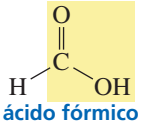
$$CO_3^{2-} \xrightleftharpoons{H^+} HCO_3^- \xrightleftharpoons{H^+} H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$$

2.3 ÁCIDOS Y BASES ORGÁNICAS

Los ácidos orgánicos más comunes son ácidos carboxílicos, que contienen el grupo COOH. El ácido acético y el ácido fórmico son ejemplos de ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos tienen valores de pK_a entre 3 y 5, por lo tanto son ácidos débiles. En el Apéndice I se muestran los valores del pK_a de gran número de compuestos orgánicos.

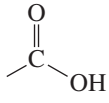


ácido acético
pK_a = 4,76

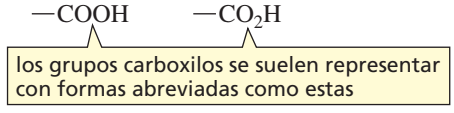


ácido fórmico
pK_a = 3,75

El grupo carboxílo de un ácido carboxílico se puede representar de diversas formas:



un grupo carboxílo



Los alcoholes, compuestos que tienen el grupo OH, son ácidos mucho más débiles que los ácidos carboxílicos, con valores de pK_a próximos a 16. El alcohol metílico y el alcohol etílico son ejemplos de alcoholes. En la Sección 2.8 se verá que los ácidos carboxílicos son ácidos más fuertes que los alcoholes.

alcohol metílico
pK_a = 15,5

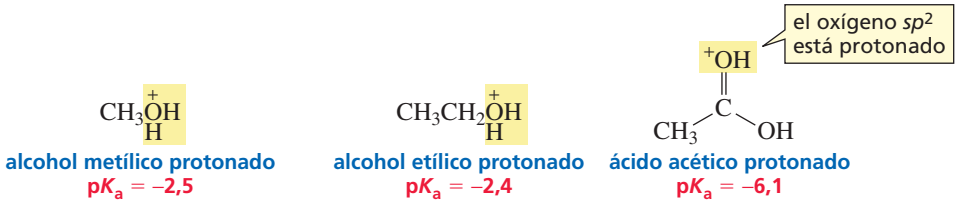
alcohol etílico
pK_a = 15,9

Las aminas son compuestos resultantes de la sustitución de uno o más hidrógenos del amoníaco por sustituyentes carbonados. Las aminas y el amoníaco tienen tal altos valores

de pK_a que raramente actúan como ácidos, sino que actuan como bases. De hecho, son la bases orgánicas más frecuentes. En la Sección 2.6 se verá porqué los alcoholes son ácidos más fuertes que las aminas.

Se puede valorar la fuerza de una base conociendo la fuerza de su ácido conjugado, porque *cuánto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada*. Por ejemplo, según los valores de sus pK_a, la metilamina protonada (10,7) es un ácido más fuerte que la etilamina protonada (11,0), lo que significa que la metilamina es una base más débil que la etilamina. (Un compuesto protonado es un compuesto que ha ganado un protón). Obsérvese que los valores del pK_a de las aminas protonadas es alrededor de 11.

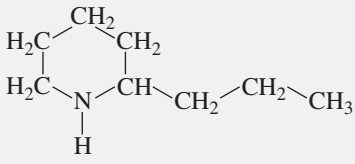
Los alcoholes protonados y los ácidos carboxílicos protonados son ácidos muy fuertes, por ejemplo, el alcohol metílico protonado tiene un pK_a de −2,5 y el alcohol etílico protonado tiene un pK_a de −2,4 y el ácido acético protonado tiene un pK_a de −6,1.



Obsérvese que el oxígeno sp^2 del ácido carboxílico es el átomo que se protona (el que adquiere el protón). En la Sección 11.9 se estudiará este proceso.

Aminas venenosas

Las plantas venenosas son las causantes de unas 63.000 llamadas al año, a los centros de control de venenos, en EE.UU. La cicuta es un ejemplo de planta conocida por su toxicidad. Contiene ocho aminas venenosas diferentes, principalmente la coniina que es una neurotoxina capaz de interrumpir el sistema nervioso central. Su ingestión en muy pequeñas cantidades puede ser fatal porque produce parálisis respiratoria, que priva de oxígeno al cerebro y al corazón. Una persona envenenada puede recuperarse aplicándole respiración artificial hasta que la droga haya sido expulsada. Una bebida a base de cicuta provocó la muerte de Sócrates en el año 399 AC, condenado por negarse a reconocer los dioses que adoraban los nativos de la ciudad de Atenas.

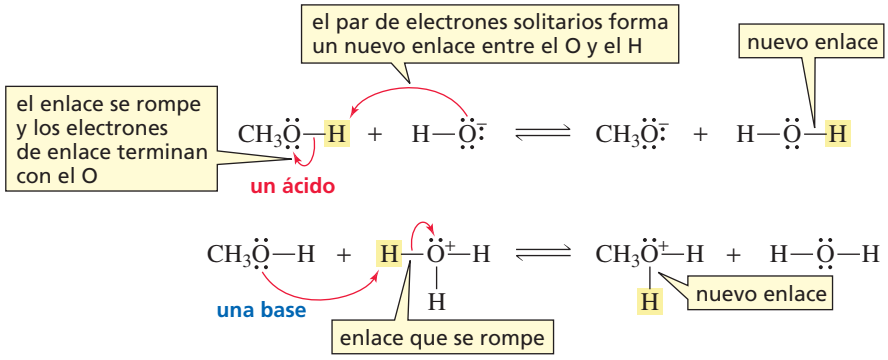


coniina

cicuta

En la Sección 2.1 se ha visto que el agua puede comportarse como un ácido y como una base. Un alcohol también puede comportarse como un ácido perdiendo un protón, o puede ser una base ganando un protón.

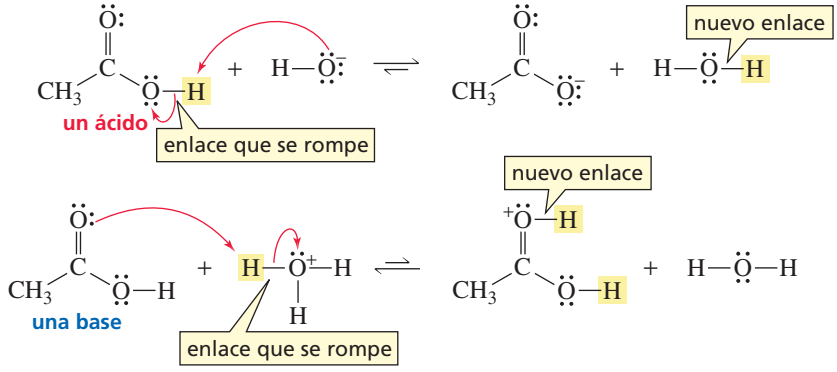
Las flechas curvas van del donador de electrones al aceptor de electrones.



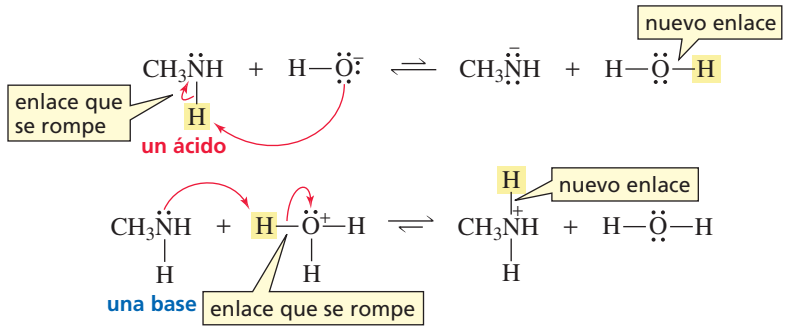
A menudo se utilizan flechas curvas para indicar los enlaces que se rompen y que se crean mientras los reactivos se convierten en productos. Se llaman *flechas curvas* para distinguirlas de las flechas rectas que separan los reactivos de los productos en las ecuaciones químicas. Cada flecha curva indica el movimiento de dos electrones. La flecha siempre va *desde* el donante de electrones *hasta* el aceptor de electrones.

En una reacción ácido–base una de las flechas va *desde* el par solitario de la base *hasta* el protón del ácido. La segunda flecha va desde los electrones que compartía el protón hasta el átomo en donde estos electrones estaban. De esta forma, las flechas curvas permiten seguir los electrones para ver qué enlace se ha roto y cuál se ha formado durante la reacción.

Un ácido carboxílico también puede comportarse como un ácido (perdiendo un protón) o como una base (ganando un protón).



De la misma forma, una amina puede comportarse como un ácido (perdiendo un protón) o como una base (ganando un protón).



Es importante conocer el valor aproximado del pK_a de los distintos tipos de compuestos. Una posible forma de recordarlos es clasificarlos en grupos de cinco unidades de pK_a, como se muestran en la Tabla 2.1. (Se utiliza el símbolo R para no especificar un determinado ácido carboxílico, alcohol o amina). Los alcoholes protonados, ácidos carboxílicos protonados y agua protonada tienen valores de pK_a menores que cero, los ácidos

carboxílicos tienen valores de pK_a de ~5, las aminas protonadas tienen valores de pK_a de ~10, y los alcoholes y el agua tienen valores de pK_a de ~15. Estos valores se encuentran también en la contraportada trasera de este libro.

Table 2.1 Valores aproximados de pK_a

pK_a < 0	pK_a ~ 5	pK_a ~ 10	pK_a ~ 15
ROH_2^+ un alcohol protonado	un ácido carboxílico	RNH_3^+ una amina protonada	ROH un alcohol
^+OH un ácido carboxílico protonado			H_2O agua
H_3O^+ agua protonada			

Es necesario recordar estos valores aproximados del pKa porque pueden ser muy importantes para conocer las reacciones de los compuestos orgánicos.

PROBLEMA 8♦

Dibuje el ácido conjugado de cada una de las siguientes especies:

a. CH_3CH_2OH **b.** $CH_3CH_2O^-$ **c.** CH_3–C(=O)–O^- **d.** $CH_3CH_2NH_2$ **e.** CH_3CH_2–C(=O)–OH

PROBLEMA 9♦

a. Escriba una ecuación para la reacción del CH_3OH actuando como ácido, con el NH_3 y otra ecuación que muestre su actuación como base con el HCl.

b. Escriba una ecuación para la reacción del NH_3 actuando como ácido, con el CH_3O^- y otra ecuación que muestre su actuación como base con el HBr.

PROBLEMA 10♦

Estímese el valor del pK_a de los siguientes compuestos:

$CH_3CH_2CH_2NH_2$ $CH_3CH_2CH_2OH$ CH_3CH_2COOH $CH_3CH_2CH_2NH_3^+$

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

¿Qué átomo del siguiente compuesto es más fácil de protonar?

$HOCH_2CH_2CH_2NH_2$

Solución Una forma de resolver este problema es observar los valores del pK_a de los ácidos conjugados de sus grupos, recordando que cuanto más débil es un ácido, más fuerte es su base conjugada. La base más fuerte será la que se protonice más fácilmente.

pK_a < 0 pK_a ~10

$HO(H)^+CH_2CH_2CH_2NH_3^+$

$HOCH_2CH_2CH_2NH_2 \xrightarrow{HCl} HOCH_2CH_2NH_3^+\ Cl^-$

Los ácidos conjugados tienen valores de pK_a de ≈0 y ≈10. Como el grupo $^+NH_3$ es el ácido más débil, el grupo NH_2 es la base más fuerte, por lo tanto es el grupo más fácil de protonar.

Ahora, hay que resolver el Problema 11.

PROBLEMA 11♦

a. ¿Qué base es más fuerte, CH_3COO^- o $HCOO^-$? (El pK_a del CH_3COOH es 4,8; el pK_a del HCOOH es 3,8.)

b. ¿Qué base es más fuerte, HO^- o $^-NH_2$? (El pK_a del H_2O es 15,7; el pK_a del NH_3 es 36.)

c. ¿Qué base es más fuerte, H_2O o CH_3OH? (El pK_a del H_3O^+ es −1,7; el pK_a del $CH_3\overset{+}{O}H_2$ es −2,5.)

PROBLEMA 12♦

Ordene las siguientes especies de base más fuerte a base más débil, utilizando los valores de pK_a de la Sección 2.3.

$$CH_3NH_2 \quad CH_3\bar{N}H \quad CH_3OH \quad CH_3O^- \quad CH_3C(=O)O^-$$

2.4 PREDICCIÓN DEL RESULTADO DE UNA REACCIÓN ÁCIDO-BASE

Se ha visto que el agua puede comportarse como una base cuando reacciona con HCl (primera reacción de la Sección 2.1) y como un ácido cuando reacciona con NH_3 (segunda reacción de la Sección 2.1). Para predecir cuál de los dos reactivos es el ácido, hay que comparar sus valores de pK_a.

En la reacción del H_2O con HCl: los reactivos son agua (pK_a = 15,7) y HCl (pK_a = −7). Como el HCl es el ácido más fuerte (valor más bajo de pK_a) será el reactivo que pierde el protón. Por tanto, en esta reacción, el HCl es el ácido y el agua es la base.

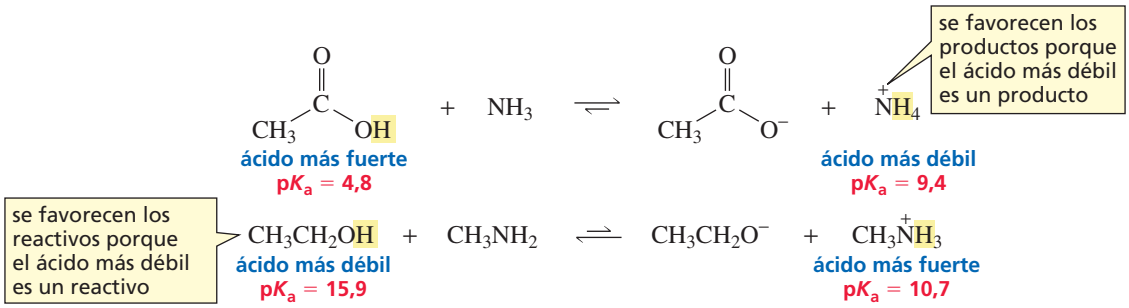
En la reacción del H_2O con NH_3: los reactivos son agua (pK_a = 15,7) y NH_3 (pK_a = 36). Como el agua es el ácido más fuerte (valor más bajo de pK_a) será el reactivo que pierde el protón. Por tanto, en esta reacción, el agua es el ácido y el amoníaco es la base.

PROBLEMA 13♦

Cuando el metanol reacciona con metilamina, se comporta ¿cómo ácido o cómo base?

2.5 DETERMINACIÓN DE LA POSICIÓN DE EQUILIBRIO

Para determinar la posición de equilibrio en una reacción ácido–base (es decir, para determinar si son los reactivos o los productos los más favorecidos) hay que comparar el valor del pK_a del ácido a la izquierda de las flechas del equilibrio, con el valor del pK_a del ácido a la derecha de las flechas. El equilibrio favorece la *formación* del ácido más débil (valor más alto de pK_a). En otras palabras, el equilibrio se inclina hacia el ácido más débil.



En una reacción ácido-base, el equilibrio favorece la formación del ácido más débil.

PROBLEMA 14♦

a. Para cada reacción ácido-base de la Sección 2.3, compare los valores del pK_a de los ácidos de cada lado de la reacción, para comprobar que el equilibrio se inclina en la dirección indicada (los valores de pK_a se encuentran en la Sección 2.3 o en el Problema 11).

b. Repita el procedimiento con las reacciones ácido-base de la Sección 2.1.

PROBLEMA 15♦

El etino tiene un valor de pK_a de 25, el agua de 15,7, y el amoníaco (NH_3) de 36. Escriba la ecuación de la reacción del etino con los siguientes compuestos, mostrando las flechas que indican el lado del equilibrio más favorecido.

a. HO^-. **b.** $^-NH_2$

c. Si se quiere arrancar un protón del etino, ¿cuál será mejor base a utilizar HO^- o $^-NH_2$?

PROBLEMA 16♦

¿Cuál de las siguientes bases puede arrancar un protón del ácido acético en una reacción en la que los productos estén favorecidos?

HO^- CH_3NH_2 $HC{\equiv}C^-$ CH_3OH H_2O Cl^-

2.6 INFLUENCIA DE LA ESTRUCTURA DE UN ÁCIDO SOBRE EL VALOR DEL pK_a

Las bases estables son bases débiles.

La fuerza de un ácido está determinada por la estabilidad de la base conjugada que se forma cuando el ácido cede un protón: cuanto más estable es la base, más fuerte es el ácido. (Este hecho se explica en la Sección 5.6.)

Cuanto más estable es la base, más fuerte es su ácido conjugado.

Una base estable lleva fácilmente los electrones que anteriormente ha compartido con un protón. En otras palabras, las bases estables son bases débiles, no comparten bien sus electrones. Por eso, se puede decir:

Cuanto más débil es la base, más fuerte es su ácido conjugado.

> *Cuanto más débil es la base, más fuerte es su ácido conjugado, o bien, cuanto más estable es la base, más fuerte es su ácido conjugado.*

Electronegatividad

Los dos factores que afectan la estabilidad de una base son su *electronegatividad* y *su tamaño*.

Los átomos de la segunda fila de la Tabla Periódica tienen todos un *tamaño similar*, pero tienen *muy diferentes electronegatividades*, que aumentan a medida que se avanza de izquierda a derecha. De los átomos mostrados, el carbono es el menos electronegativo y el flúor el más electronegativo.

electronegatividades relativas: C < N < O < F

más electronegativo

Si se estudian los ácidos que resultan al enlazar estos elementos con hidrógeno, se observa que el compuesto más ácido es el que resulta de unir el hidrógeno al átomo más electronegativo.

Cuando los átomos son de tamaño parecido, el ácido más fuerte será el que tenga el hidrógeno unido al átomo más electronegativo.

acidez relativa: $CH_4 < NH_3 < H_2O < HF$ (HF: ácido más fuerte)

Cuando los átomos son de similar tamaño, el ácido más fuerte será el que tenga el hidrógeno unido al átomo más electronegativo.

Si se estudian las estabilidades de las bases conjugadas, se observa que también aumentan de izquierda a derecha, porque cuanto más electronegativo es el átomo, mejor puede soportar su carga negativa. Por tanto, *el ácido más fuerte tendrá la base conjugada más estable (débil).*

estabilidad relativa: $^{-}CH_3 < {}^{-}NH_2 < HO^{-} < F^{-}$ (F^-: más estable)

El efecto que la electronegatividad del átomo unido a un hidrógeno tiene sobre la acidez del compuesto, se puede apreciar comparando los valores del pK_a de los alcoholes y las aminas. Como el oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno, un alcohol es más ácido que una amina.

CH_3OH	CH_3NH_2
alcohol metílico	metilamina
pK_a = 15,5	pK_a = 40

De nuevo, como el oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno, un alcohol protonado es más ácido que una amina protonada.

$CH_3\overset{+}{O}H_2$	$CH_3\overset{+}{N}H_3$
alcohol metílico protonado	metilamina protonada
pK_a = –2,5	pK_a = 10,7

PROBLEMA 17♦

Ordene los iones ($^{-}CH_3$, $^{-}NH_2$, HO^{-} y F^{-}) de más básico a menos básico.

Hibridación

La hibridación de un átomo afecta a la acidez del hidrógeno unido a él, porque la hibridación afecta a la electronegatividad: un átomo con hibridación *sp* es más electronegativo que el mismo átomo con hibridación sp^2, y este más electronegativo que el mismo átomo con hibridación sp^3.

electronegatividad relativa

Un carbono *sp* es más electronegativo que un carbono sp^2 y este es más de electronegativo que un carbono sp^3.

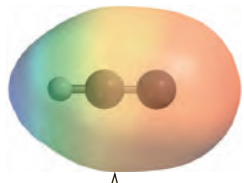
más electronegativo: $sp > sp^2 > sp^3$:menos electronegativo

Como la electronegatividad de un átomo de carbono sigue el orden $sp > sp^2 > sp^3$, el etino es un ácido más fuerte que el eteno y el eteno es un ácido más fuerte que el etano. De nuevo, el compuesto más ácido es el que tiene el hidrógeno unido al átomo más electronegativo.

ácido más fuerte: $HC{\equiv}CH$ (*sp*) — etino, pK_a = 25; $H_2C{=}CH_2$ (sp^2) — eteno, pK_a = 44; CH_3CH_3 (sp^3) — etano, pK_a > 60 :ácido más débil

PROBLEMA 18♦

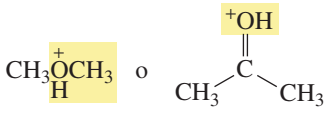
Ordene los carbaniones mostrados al margen de más básico a menos básico.



$HC{\equiv}C^-$

PROBLEMA 19♦

¿Cuál es el ácido más fuerte?



PROBLEMA 20♦

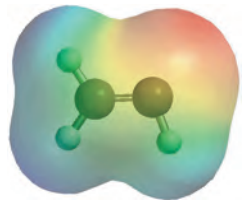
a. Escríbanse los productos de las siguientes reacciones:

A $HC{\equiv}CH + CH_3\bar{C}H_2 \rightleftharpoons$

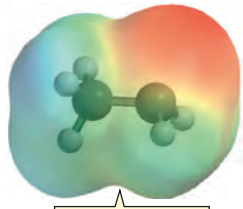
B $H_2C{=}CH_2 + HC{\equiv}C^- \rightleftharpoons$

C $CH_3CH_3 + H_2C{=}\bar{C}H \rightleftharpoons$

b. ¿Cuál de las reacciones favorece la formación de los productos?



$H_2C{=}\bar{C}H$



$CH_3\bar{C}H_2$

Tamaño

Comparando átomos de distinto tamaño se observa que el *tamaño* del átomo es más importante que su *electronegatividad* a la hora de determinar su habilidad para alojar la carga negativa. Por ejemplo, descendiendo en una columna de la Tabla Periódica los átomos son cada vez más grandes y la *estabilidad* de los aniones *aumenta* a pesar que su electronegatividad *disminuye*. Como la estabilidad de las bases aumenta al descender en una columna, la fuerza de sus ácidos conjugados *aumenta*. Por tanto, el HI es el ácido más fuerte de los halogenuros de halógeno (es decir, el I^- es la base más estable, y la más débil), a pesar de ser el yodo el halógeno menos electronegativo.

> *Cuando los átomos tienen muy diferentes tamaños, el ácido más fuerte será el que tenga el hidrógeno unido al átomo más grande.*

El tamaño es más importante que la electronegatividad a la hora de determinar la acidez relativa.

Cuando los átomos tienen tamaños muy diferentes, el ácido más fuerte será el que tenga el hidrógeno unido al átomo más grande.

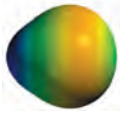
tamaño relativo: $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$ (más grande)

acidez relativa: $HF < HCl < HBr < HI$ (ácido más fuerte)

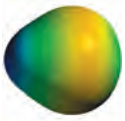
¿Porqué el tamaño de un átomo afecta tanto en la estabilidad, incluso más que la diferencia de electronegatividades? Los electrones de valencia del F^- están en un orbital $2sp^3$, los electrones de valencia del Cl^- están en un orbital $3sp^3$, los del Br^- están en el $4sp^3$, y los del I^- están en el $5sp^3$. El volumen ocupado por un orbital $3sp^3$ es significativamente mayor que el volumen ocupado por un orbital $2sp^3$ porque el orbital $3sp^3$ está más alejado del núcleo. Puesto que su carga negativa se reparte en un mayor volumen, el Cl^- es más estable que el F^-.

Por tanto, a medida que un ion halogenuro aumenta de tamaño (descendiendo en la columna de la Tabla Periódica) su estabilidad aumenta porque sus cargas negativas se reparten en un mayor volumen (densidad electrónica menor). Como consecuencia, el HI es el ácido más fuerte de los halogenuros de hidrógeno porque el I^- es el ion halogenuro

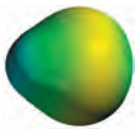
HF



HCl



HBr



HI

más estable (véase la Tabla 2.2). Los mapas de potencial ilustran las grandes diferencias de tamaño de los halogenuros de hidrógeno.

Tabla 2.2 Valores del pK_a de algunos ácidos simples

CH_4	NH_3	H_2O	HF
pK_a = 60	pK_a = 36	pK_a = 15,7	pK_a = 3,2
		H_2S	HCl
		pK_a = 7,0	pK_a = −7
			HBr
			pK_a = −9
			HI
			pK_a = −10

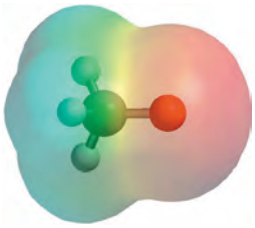
En resumen, el tamaño atómico no cambia mucho cuando nos desplazamos de izquierda a derecha en una fila de la Tabla Periódica porque los orbitales atómicos tienen aproximadamente el mismo volumen. En estas circunstancias, la electronegatividad determina la estabilidad de la base, y por tanto, la acidez de sus ácidos conjugados. El tamaño atómico aumenta cuando descendemos a lo largo de una columna de la Tabla Periódica, porque los orbitales atómicos aumentan de volumen y por tanto, su densidad electrónica disminuye. La densidad electrónica de un orbital es más importante que la electronegatividad a la hora de determinar la estabilidad de una base, y también la acidez de sus ácidos conjugados.

PROBLEMA 21♦

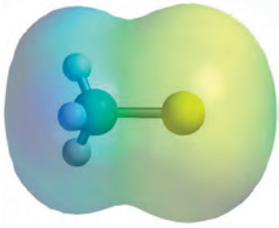
Ordene los iones halogenuro (F^-, Cl^-, Br^- e I^-) como bases de la base más fuerte a la más débil.

PROBLEMA 22♦

a. ¿Cuál es más electronegativo, el oxígeno o el azufre?
b. ¿Cuál es el ácido más fuerte, H_2O o H_2S?
c. ¿Cuál es el ácido más fuerte, CH_3OH o CH_3SH?



CH_3O^-



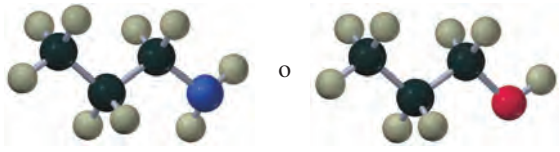
CH_3S^-

PROBLEMA 23♦

¿Cuál es el ácido más fuerte?

a. HCl o HBr

b. $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{N}H_3$ o $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{O}H_2$

c. 

negro = C, gris = H, azul = N, rojo = O

d. $CH_3CH_2CH_2OH$ o $CH_3CH_2CH_2SH$

PROBLEMA 24♦

a. ¿Cuál de los iones halogenuro (F^-, Cl^-, Br^- e I^-) es la base más estable?
b. ¿Cuál es la base menos estable?
c. ¿Cuál es la base más fuerte?

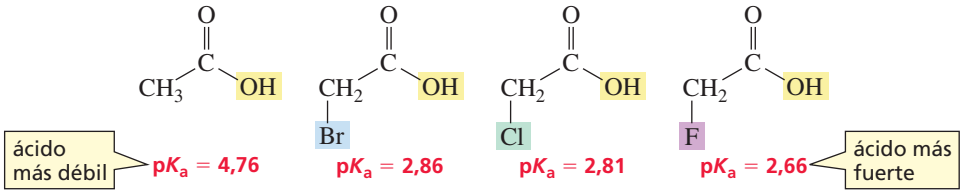
PROBLEMA 25♦

¿Cuál es la base más fuerte?

a. H_2O o HO^- **b.** H_2O o NH_3 **c.** CH_3CO^- o CH_3O^- **d.** CH_3O^- o CH_3S^-

2.7 EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES SOBRE LA FUERZA DE UN ÁCIDO

Aunque el protón ácido de cada uno de los siguientes ácidos carboxílicos está unido al mismo átomo de oxígeno, los cuatro compuestos tienen diferentes valores de pK_a:

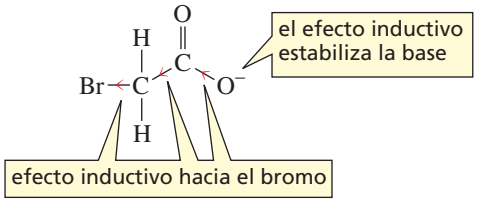


El efecto inductivo de los electrones aumenta la fuerza del ácido.

Las diferencias de pK_a indican que debe haber otro factor que influye sobre la acidez, además de la naturaleza del átomo al que está unido el hidrógeno.

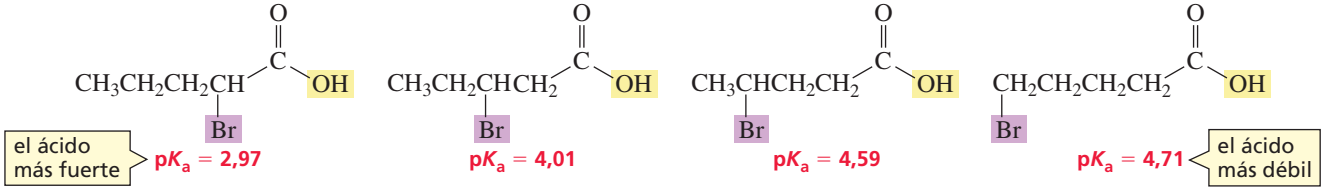
A partir de los valores de pK_a de los cuatro ácidos carboxílicos, se observa que al remplazar uno de los hidrógenos del grupo CH_2 por un halógeno, aumenta la acidez del compuesto. (El término remplazar un átomo en un compuesto, es una *sustitución*, y el nuevo átomo se llama *sustituyente*.) El halógeno es más electronegativo que el hidrógeno al que remplaza, por lo que el halógeno tira de los electrones de enlace hacia sí más que lo haría el hidrógeno. Esta atracción de electrones hacia un enlace sigma (σ) se denomina **efecto inductivo de electrones.**

Observando la base conjugada de un ácido carboxílico, puede verse que el efecto inductivo *disminuye la densidad electrónica* en las proximidades del oxígeno que tiene la carga negativa, y se estabiliza. Y si una base es más estable, su ácido conjugado es más fuerte.



Los valores de pK_a de los cuatro ácidos carboxílicos mostrados anteriormente disminuyen (se hacen más ácidos) y el efecto inductivo de los halógenos aumenta (electronegatividad). Por tanto, el compuesto fluorado es el ácido más fuerte porque su base conjugada es la más estable (más débil).

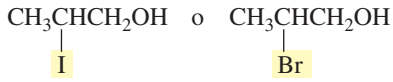
El efecto del sustituyente sobre la acidez del compuesto disminuye con la distancia entre el sustituyente y el protón ácido.



ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Determinación de la acidez relativa a partir de la estructura

¿Cuál es el ácido más fuerte?



Cuando se comparan dos estructuras hay que fijarse en los puntos diferentes y olvidar los idénticos. En este caso, los compuestos difieren solamente en el halógeno unido al carbono central. Como el bromo es más electronegativo que el yodo, hay mayor efecto inductivo desde el oxígeno, en el compuesto bromado. El compuesto bromado tendrá la base conjugada más estable, por tanto, también será el ácido más fuerte.

Aplíquese esta estrategia al Problema 26.

PROBLEMA 26♦

¿Cuál es el ácido más fuerte?

a. $CH_3OCH_2CH_2OH$ o $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

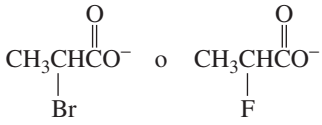
b. $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{N}H_3$ o $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{O}H_2$

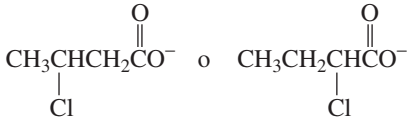
c. $CH_3OCH_2CH_2CH_2OH$ o $CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$

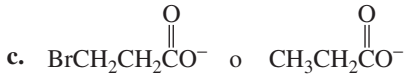
d.

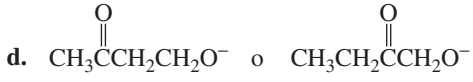
PROBLEMA 27♦

¿Cuál es la base más fuerte?

a. 

b. 

c. 

d. 

PROBLEMA 28 Resuelto

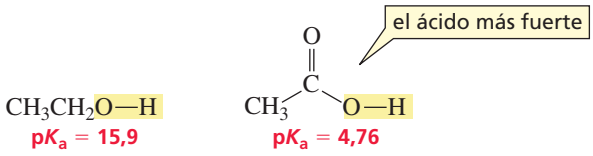
Si el HCl es menos fuerte que el HBr, ¿por qué el $ClCH_2COOH$ es más fuerte que el $BrCH_2COOH$?

Solución Para comparar la acidez del HCl y del HBr, hay que comparar la estabilidad de sus bases conjugadas, Cl^- y Br^-. (Obsérvese que en un compuesto se rompe el enlace H–Cl mientras que en el otro se rompe el enlace H–Br) Como el tamaño es más importante que la electronegatividad a la hora de fijar la estabilidad, es sabido que el Br^- es más estable que el Cl^-. Por consiguiente, el HBr es más fuerte que el HCl.

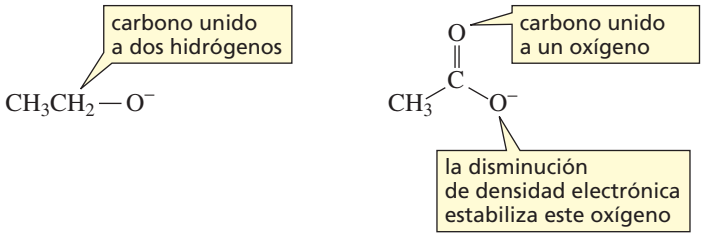
Cuando se compara la acidez de dos ácidos carboxílicos, también es necesario comparar la estabilidad de sus bases conjugadas, $ClCH_2COO^-$ y $BrCH_2COO^-$. (Obsérvese que ahora se rompe el mismo enlace O–H en ambos compuestos.) La única diferencia entre las dos bases conjugadas es la electronegatividad del átomo que tira de los electrones del átomo de oxígeno cargado negativamente. Como el Cl es más electronegativo que el Br, el Cl ejercerá un mayor efecto inductivo. Por lo tanto, el Cl tiene mayor efecto estabilizador en la base que se forma al perder el protón, y el compuesto clorado será el ácido más fuerte.

2.8 INTRODUCCIÓN DE LOS ELECTRONES DESLOCALIZADOS

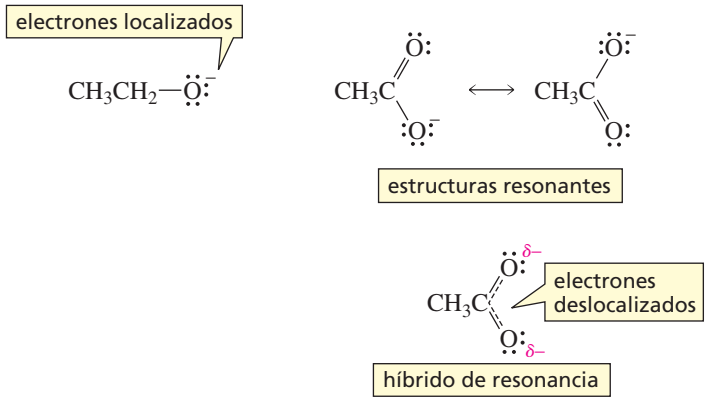
Se ha visto que un ácido carboxílico tiene un valor de pK_a de aproximadamente 5, mientras que el pK_a de un alcohol es alrededor de 15. Como el ácido carboxílico es un ácido más fuerte que el alcohol, la base conjugada del ácido carboxílico debe ser más estable que la base conjugada del alcohol.



Hay dos factores para explicar que la base del ácido carboxílico es más estable que la base conjugada del alcohol. La primera, la base conjugada del ácido carboxílico tiene un doble enlace con un átomo de oxígeno, mientras que la base conjugada del alcohol tiene dos hidrógenos. El efecto inductivo de este oxígeno electronegativo disminuye la densidad electrónica del oxígeno cargado negativamente, estabilizándolo y aumentando la acidez del ácido conjugado.

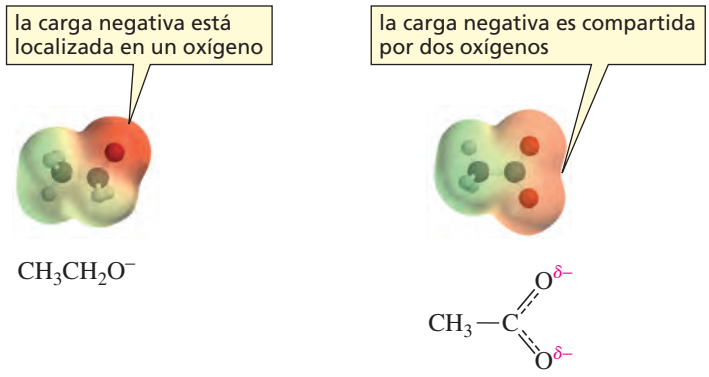


El segundo factor que hace que la base conjugada del ácido carboxílico sea más estable que la base conjugada del alcohol, es la *deslocalización de electrones*. Cuando un alcohol pierde un protón, la carga negativa reside en su único átomo de oxígeno. Estos electrones han de estar *localizados* porque pertenecen a un solo átomo. Por el contrario, cuando un ácido carboxílico pierde un protón, la carga negativa se comparte entre dos oxígenos. Estos electrones están deslocalizados.

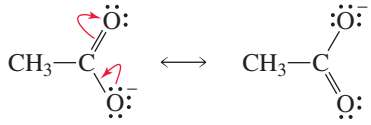


Las dos estructuras mostradas para la base conjugada del ácido carboxílico se denominan **estructuras resonantes**. Ninguna estructura resonante puede, por sí sola, representar la estructura real de la base conjugada. En su lugar, la estructura real, llamada **híbrido de resonancia**, es una combinación de las dos estructuras resonantes. La doble flecha entre las dos estructuras resonantes indica que la estructura real es un híbrido.

Los electrones deslocalizados son compartidos por más de dos átomos.



Obsérvese que la segunda estructura resonante se obtiene moviendo un par solitario hacia el carbono sp^2 y rompiendo el enlace π. Por tanto, las dos estructuras resonantes difieren solamente en la localización de sus electrones π y en los pares de electrones solitarios; todos los átomos quedan en la misma posición. En el híbrido de resonancia, un par de electrones se reparte entre dos átomos de oxígeno y un carbono.

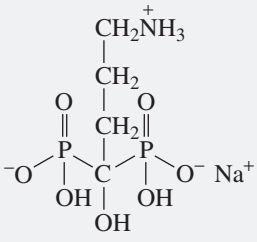


La carga negativa es compartida por igual entre los dos oxígenos y ambos enlaces carbono-oxígeno tienen la misma longitud; no son tan largos como un enlace simple, ni tan cortos como un doble enlace. El híbrido de resonancia se puede dibujar utilizando líneas discontinuas para mostrar los electrones deslocalizados.

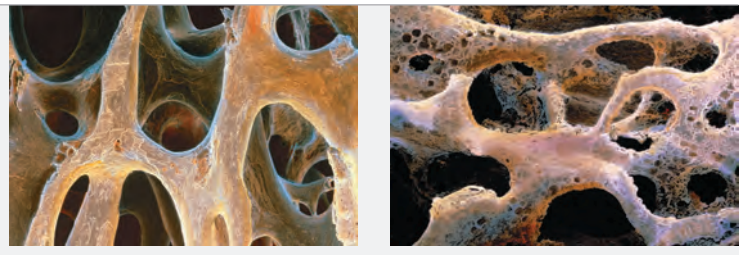
Así, la combinación de efecto inductivo y la habilidad de los dos átomos para compartir la carga negativa hace que la base conjugada del ácido carboxílico sea más estable que la base conjugada del alcohol.

Los electrones deslocalizados son muy importantes en química orgánica; tan importantes que todo el capítulo 7 está dedicado a ellos. Mientras tanto, se irán viendo los compuestos con electrones localizados y más adelante se aprenderá a reconocer cuando un compuesto tiene electrones deslocalizados y cómo estos electrones afectan a la estabilidad, a la reactividad y a los valores del pK_a de los compuestos orgánicos.

El Fosamax previene la descalcificación de los huesos



Fosamax®



hueso normal y hueso con osteoporosis

El Fosamax se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis, una enfermedad caracterizada por la pérdida de densidad ósea. En condiciones normales, la velocidad de formación de hueso y la velocidad de reabsorción están cuidadosamente controladas. En la osteoporosis, la velocidad de reabsorción es más rápida que la de formación, y el hueso se descalcifica, haciendo que los huesos sean más frágiles (realmente parecen panales de abejas). El Fosamax va directamente a los puntos de reabsorción de hueso e inhibe la actividad de las células responsables de la reabsorción. Se ha demostrado que con Fosamax, el hueso crece encima de el y la velocidad de formación se hace más rápida que la de reabsorción. (En este libro, los nombres patentados aparecen en verde.)

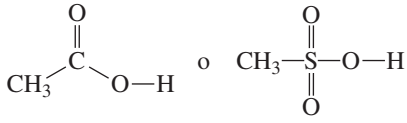
PROBLEMA 29

El Fosamax tiene seis grupos ácidos. La estructura de su forma activa se muestra en la página anterior. Obsérvese que los átomos de fósforo en el Fosamax y el átomo de azufre en el Problema 30, pueden rodearse de más de ocho electrones porque son elementos de la segunda fila de la Tabla Periódica.)

a. Los grupos OH unidos a un fósforo son los ácidos más fuertes de los seis grupos. ¿Porqué?
b. ¿Cuál de los otros cuatro grupos es el ácido más débil?

PROBLEMA 30♦

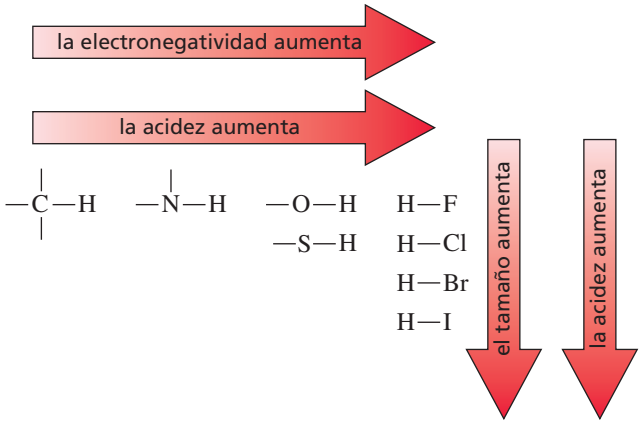
¿Cuál es el ácido más fuerte? ¿Porqué?



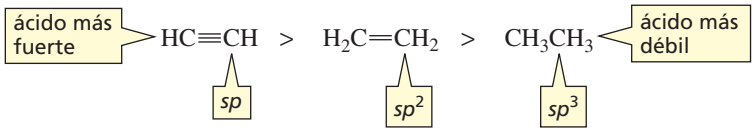
2.9 RESUMEN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FUERZA DE UN ÁCIDO

Se ha visto que la fuerza de un ácido depende de cinco factores: el *tamaño* del átomo al que el hidrógeno está unido, la *electronegatividad* del átomo al que el hidrógeno está unido, la *hibridación* del átomo al que el hidrógeno está unido, el *efecto inductivo* y la *deslocalización de electrones*. Los cinco factores afectan a la acidez, por afectar a la estabilidad de la base conjugada.

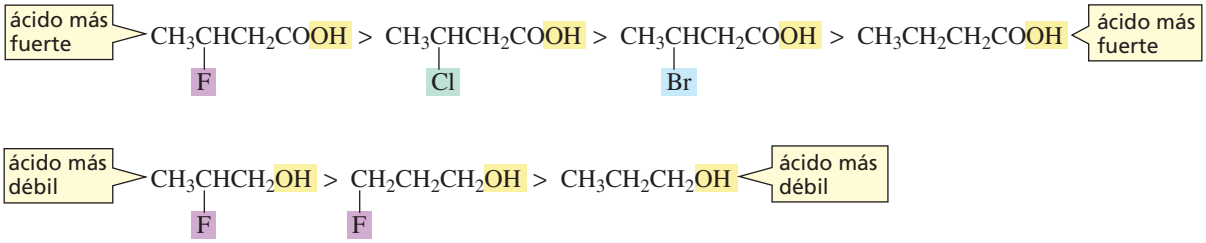
1. **Tamaño**: A medida que aumenta el tamaño del átomo unido al hidrógeno (descendiendo en una columna de la Tabla Periódica), la fuerza del ácido aumenta.
2. **Electronegatividad**: A medida que aumenta la electronegatividad del átomo unido al hidrógeno (de izquierda a derecha en una fila de la Tabla Periódica), la fuerza del ácido aumenta.



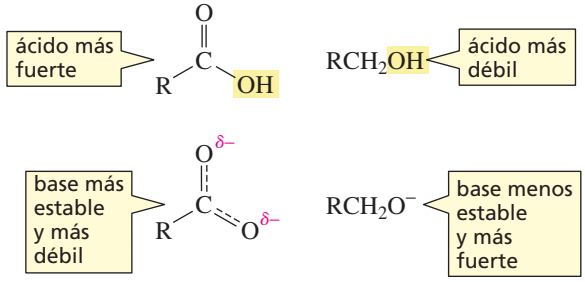
3. **Hibridación**: La electronegatividad de un átomo cambia con la hibridación según el orden $sp > sp^2 > sp^3$. Como el carbono *sp* es el más electronegativo, un hidrógeno unido a un carbono *sp* es el más ácido, y un hidrógeno unido a un carbono sp^3 es el menos ácido.



4. **Efecto inductivo**: Un grupo inductor de electrones aumenta la fuerza de un ácido. Cuando la electronegatividad del grupo inductor aumenta, o cuando el grupo inductor se acerca al hidrógeno ácido, la fuerza del ácido aumenta.



5. **Deslocalización de electrones**: Un ácido cuya base conjugada tenga electrones deslocalizados, es más ácido que un ácido similar cuya base conjugada tenga solo electrones localizados.



2.10 INFLUENCIA DE LA ESTRUCTURA DE UN COMPUESTO ORGÁNICO SOBRE EL pH

Que un ácido pierda un protón en una disolución acuosa, depende tanto del pK_a del ácido, como del pH de la disolución.

forma ácida		forma básica
$RCOOH$	$\rightleftharpoons$	$RCOO^- + H^+$
ROH	$\rightleftharpoons$	$RO^- + H^+$
$R\overset{+}{N}H_3$	$\rightleftharpoons$	$RNH_2 + H^+$

- Un compuesto existirá principalmente en su forma ácida (con su protón) cuando el pH de la disolución es menor que el valor del pK_a del compuesto.
- Un compuesto existirá principalmente en su forma básica (sin el protón) cuando el pH de la disolución es mayor que el valor del pK_a del compuesto.
- Cuando el pH de la disolución es igual al pK_a del compuesto, la concentración del compuesto en su forma ácida será igual a la concentración del compuesto en su forma básica.

En otras palabras, *los compuestos existirán principalmente en su forma ácida en disoluciones más ácidas que sus valores del* pK_a, *y existirán principalmente en su forma básica en disoluciones más básicas que sus valores del* pK_a.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Determinación de la estructura según el pH del medio

Escriba la forma predominante en la que se encontrarán los siguientes compuestos en una disolución de pH = 5,5:

a. CH_3CH_2OH ($pK_a = 15{,}9$) **b.** $CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2$ ($pK_a = -2{,}5$) **c.** $CH_3\overset{+}{N}H_3$ ($pK_a = 11{,}0$)

Para responder esta cuestión, es necesario comparar el pH de la disolución con el valor del pK_a del protón que sea disociable en el compuesto

a. El pH de la disolución es más ácida (5,5) que el valor del pK_a del compuesto (15,9). Por consiguiente, el compuesto existirá predominantemente como CH_3CH_2OH (con su protón).
b. El pH de la disolución es más básica (5,5) que el valor del pK_a del compuesto (−2,5). Por consiguiente, el compuesto existirá predominantemente como CH_3CH_2OH (sin su protón).
c. El pH de la disolución es más ácida (5,5) que el valor del pK_a del compuesto (11,0).

Por consiguiente, el compuesto existirá predominantemente como $CH_3\overset{+}{N}H_3$ (con su protón).

Aplique esta estrategia al Problema 31.

PROBLEMA 31♦

Para cada uno de los siguientes compuestos (todos en su forma ácida), escriba la forma predominante en la que se encontrarán en una disolución de pH = 5,5.

a. CH_3COOH ($pK_a = 4{,}76$)
b. $CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$ ($pK_a = 11{,}0$)
c. H_3O^+ ($pK_a = -1{,}7$)
d. HBr ($pK_a = -9$)
e. $^+NH_4$ ($pK_a = 9{,}4$)
f. $HC{\equiv}N$ ($pK_a = 9{,}1$)
g. HNO_2 ($pK_a = 3{,}4$)
h. HNO_3 ($pK_a = -1{,}3$)

PROBLEMAS 32 Resuelto

a. Indique si un ácido carboxílico (RCOOH) con $pK_a = 4{,}5$ tendrá: más moléculas cargadas o más moléculas neutras, en una disolución con los siguientes valores de pH:

1. pH = 1 **2.** pH = 3 **3.** pH = 5 **4.** pH = 7 **5.** pH = 10 **6.** pH = 13

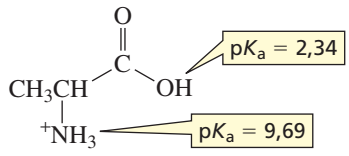
b. Responda la misma pregunta para una amina protonada (RNH_3) con $pK_a = 9$.
c. Responda la misma pregunta para un alcohol (ROH) con $pK_a = 15$.

Serás según donde estés: un compuesto estará predominantemente en su forma ácida si la disolución es ácida (pH < pK_a) y estará en su forma básica si la disolución es básica (pH > pK_a)

Solución a 32a Primero hay que determinar si el compuesto está cargado o es neutro en su forma ácida, y si está cargado o es neutro en su forma básica: un ácido carboxílico es neutro en su forma ácida (RCOOH) y cargado en su forma básica ($RCOO^-$). Después hay que comparar los valores del pH y del pK_a, recordando que si el pH de la disolución es menor que el pK_a del compuesto, habrá más moléculas en su forma ácida, pero si el pH es mayor que el pK_a, habrá más moléculas en su forma básica. Por consiguiente, a pH = 1 y 3, habrá más moléculas neutras, y a pH = 5, 7, 10 y 13 habrá más moléculas cargadas.

PROBLEMA 33

Un aminoácido natural como la alanina, tiene un grupo ácido carboxílico y un grupo amino protonado. El pK_a de los dos grupos se muestra a continuación.



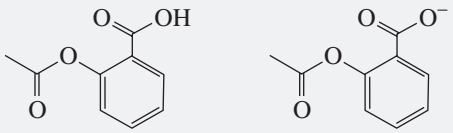
alanina protonada
un aminoácido protonado

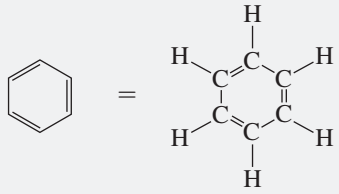
a. Si el pK_a de un ácido carboxílico como el ácido acético es alrededor de 5 (véase la Tabla 2.1), ¿porqué el pK_a del grupo ácido carboxílico en la alanina es mucho menor?
b. Dibuje la estructura de la alanina en una disolución a pH = 0.
c. Dibuje la estructura de la alanina en una disolución al pH fisiológico (pH = 7,4).
d. Dibuje la estructura de la alanina en una disolución a pH = 12.
e. ¿A qué pH la alanina no estará cargada (ninguno de los grupos cargados)?

La Aspirina debe estar en su forma básica para ser fisiológicamnete activa

La aspirina ha sido utilizada para tratar la fiebre, los dolores moderados y las inflamaciones desde que se puso a la venta en 1899. Fue el primer fármaco que se probó clínicamente antes de ponerlo en el mercado (Sección 6.10). Actualmente es uno de los fármacos más utilizados mundialmente, pertenece al grupo de medicamentos de venta libre (sin receta) conocido como NSAID (medicamento anti-inflamatorio no esteroideo).

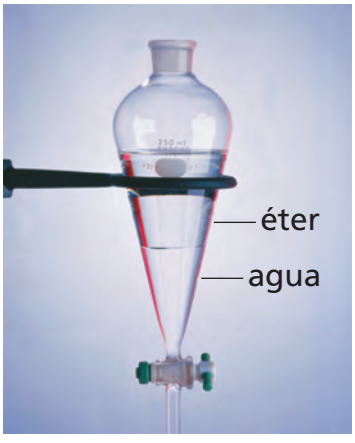
La aspirina es un ácido carboxílico. En la Sección 11.10 se verá la reacción responsable de sus efectos antipirético, analgésico y anti-inflamatorio, y se podrá comprobar que el grupo ácido carboxílico debe estar en su forma básica para ser fisiológicamente activa.





El grupo carboxilo tiene un valor de pK_a de aproximadamente ~5. Por tanto, mientras está en el estómago (pH = 1-2,5) estará en su forma ácida. La forma ácida (no cargada) puede atravesar fácilmente las membranas, mientras que la forma básica (cargada negativamente) no puede. En las proximidades de la célula (pH = 7,4) la molécula estará en su forma básica que su forma activa para producir la reacción que reduce la fiebre, el dolor y la inflamación.

Los efectos secundarios no deseados de la aspirina (úlceras, hemorragia estomacal) condujeron al desarrollo de otros fármacos NSAID (véase la página 94). La aspirina se ha relacionado también con el síndrome de Reye, que es una rara y seria enfermedad que afecta a los niños que se recuperan de una infección vírica como un catarro, una gripe o la varicela. Por ello actualmente se recomienda no administrarla a niños menores de 16 años que se estén recuperando de una enfermedad que les haya producido fiebre.



PROBLEMA 34♦ Resuelto

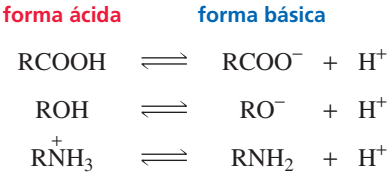
El agua y el éter son líquidos inmiscibles. Los compuestos con cargas se disuelven bien en el agua y los compuestos no cargados se disuelven mejor en el éter (Sección 3.7). Sabiendo que el $C_6H_{11}COOH$ tiene un pK_a = 4,8 y que el $C_6H_{11}\overset{+}{N}H_3$ tiene un pK_a = 10,7:

a. ¿Qué pH debe tener la fase acuosa para que ambos compuestos se disuelvan en ella?
b. ¿Qué pH debe tener la fase acuosa para que el ácido se disuelva en el agua y la amina se disuelva en el éter?
c. ¿Qué pH debe tener la fase acuosa para que el ácido se disuelva en el éter y la amina se disuelva en el agua?

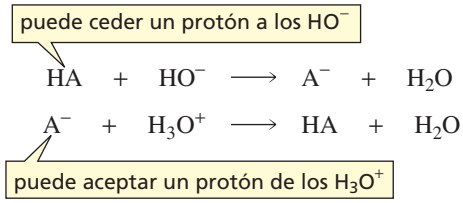
Solución a 34a Para que compuesto se disuelva en la capa acuosa, debe tener carga. El ácido carboxílico estará cargado en su forma básica (ion carboxilato). Para que más del 99 % del ácido esté en su forma básica, el pH debe ser dos unidades por encima del valor del pK_a del compuesto. Por tanto, el agua deberá tener un pH > 6,8. La amina está cargada en su forma ácida (ion amonio). Para que más del 99 % de la amina esté en su forma ácida, el pH debe ser dos unidades inferior al valor del pK_a del ion amonio. Por tanto, el agua deberá tener un pH < 8,7. Ambos compuestos se disolverán en agua si el pH se encuentra entre 6,8 y 8,7. Un pH en el centro del intervalo (por ejemplo, pH = 7,7) sería una buena opción.

2.11 DISOLUCIONES TAMPÓN

Una disolución de un ácido débil (HA) y su base conjugada (A^-) forman una **disolución tampón**. A continuación se muestran los componentes de tres posibles disoluciones tampón.



Una disolución tampón mantiene su pH prácticamente constante, cuando se añaden a ella cantidades moderadas de ácido o de base, porque el ácido débil puede ceder un protón a los iones HO^- añadidos a la disolución, y su base conjugada puede aceptar los iones H^+ añadidos a la disolución.

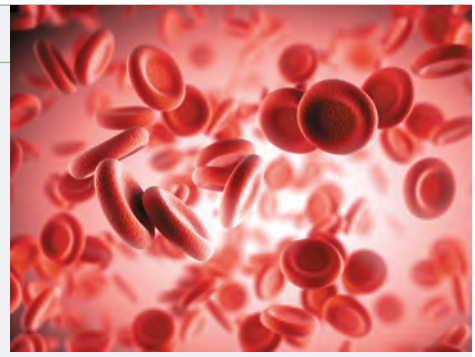


PROBLEMA 35♦

Se prepara una disolución tampón disolviendo en agua, CH_3COOH y $CH_3COO^-Na^+$. Escriba la ecuación que muestra cómo este tampón mantiene el pH de la disolución sin cambios apreciables cuando:

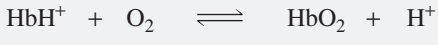
a. se añade una pequeña cantidad de H^+ a la disolución.
b. se añade una pequeña cantidad de HO^- a la disolución.

La sangre: una disolución tamponada



La sangre es el fluido que transporta el oxígeno a todas las células del cuerpo humano. El pH normal de la sangre es ~7,4. Si este pH descendiera por debajo de ~6,8 o subiera por encima de ~8,0, se produciría la muerte en pocos segundos.

El oxígeno es llevado a las células por una proteína de la sangre que se llama hemoglobina (HbH^+). Cuando la hemoglobina se une a un O_2, la hemoglobina pierde un protón, que haría a la sangre más ácida, si no estuviese tamponada para mantener su pH.



El tampón que controla el pH de la sangre es ácido carbónico-bicarbonato. Un importante hecho de este tampón es que el ácido carbónico se descompone en CO_2 y H_2O, según los equilibrios:

Cuando hacemos ejercicio, nuestro metabolismo se acelera y producimos cantidades importantes de CO_2. La alta concentración de CO_2 inclina el equilibrio entre el ácido carbónico y el bicarbonato hacia la izquierda, lo cuál aumenta la concentración de H^+. Durante el ejercicio también se produce ácido láctico que aumenta aún más la concentración de H^+. Los receptores del cerebro responden a este incremento de concentración de H^+, estimulando un reflejo que aumenta la velocidad de la respiración. La hemoglobina libera más oxígeno a las células y se elimina más CO_2 por la exhalación. Ambos procesos hacen descender la concentración de H^+ en sangre, desplazando el primer equilibrio hacia la izquierda y el segundo hacia la derecha.

Por tanto, cualquier desorden que disminuya la velocidad o la intensidad de la ventilación, como un enfisema, disminuirá el pH de la sangre, trastorno llamado acidosis. Por el contrario, cualquier incremento excesivo de la velocidad o la intensidad de la ventilación, como una hiperventilación debida a ansiedad, aumentará el el pH de la sangre, trastorno llamado alcalosis.

PROBLEMA 36 Resuelto

Se planifica una reacción para producir ion hidróxido en condiciones de pH constante. La disolución debe ser tamponada a pH = 4,2. ¿Será mejor utilizar el tampón ácido fórmico-formiato o el tampón ácido acético-acetato? (Obsérvese que el pK_a del ácido fórmico es 3,75 y el pK_a del ácido acético es 4,76).

Solución El pH se mantendrá constante porque el ion hidróxido que se produzca en la reacción, tomará un protón de la forma ácida del tampón. Entonces, la elección del tampón consiste en saber cuál de los dos tampones contiene la mayor concentración de su forma ácida a pH = 4,2. Como el pK_a del ácido fórmico es 3,75 la mayoría de sus moléculas estarán en la forma básica a pH = 4,2. El ácido acético con pK_a = 4,76 tendrá más moléculas en su forma ácida y será el más adecuado para tamponar la disolución.

PROBLEMA 37♦

¿Qué productos se forman en la reacción de cada una de las siguientes especies, con HO^-?

a. CH_3OH **b.** $^+NH_4$ **c.** $CH_3\overset{+}{N}H_3$ **d.** CH_3COOH

CONCEPTOS A RECORDAR

- Un **ácido** es una especie que dona un protón; una **base** es una especie que acepta un protón.
- Un **ácido de Lewis** es una especie que acepta un par de electrones para compartir; una **base de Lewis** es una especie que dona un par de electrones para ser compartido.
- La **acidez** es una medida de la tendencia de un compuesto a perder un protón.
- La **basicidad** es una medida de la afinidad de un compuesto por un protón.
- Una base fuerte tiene mucha afinidad por un protón, una base débil tiene baja afinidad por un protón.
- Cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada.
- La fuerza de un ácido viene dada por la **constante de disociación ácida** (K_a).
- Cuanto más fuerte es un ácido, menor es el valor de su pK_a.
- Los valores aproximados de pK_a son: alcoholes protonados, ácidos carboxílicos protonados, agua protonada < 0; ácidos carboxílicos ~5; aminas protonadas ~10; alcoholes y agua ~15.
- El **pH** de una disolución indica la concentración de protones en una disolución; cuanto menor es el pH más ácida es la disolución.
- En las **reacciones ácido-base,** el equilibrio favorece la formación del ácido más débil.
- Se utilizan flechas curvas para indicar los enlaces que se rompen y los que se forman cuando los reactivos se transforman en productos.
- La fuerza de un ácido está determinada por la estabilidad de su base conjugada: cuanto más estable (débil) sea la base, más fuerte es su ácido conjugado.
- Cuando los átomos son de tamaño similar, el ácido más fuerte será el que tenga su hidrógeno unido al átomo más electronegativo.
- Cuando los átomos son de diferente tamaño, el ácido más fuerte será el que tenga su hidrógeno unido al átomo más grande.
- La hibridación afecta a la acidez porque un átomo con hibridación *sp* es más electronegativo que un átomo con hibridación sp^2, que a su vez es más electronegativo que un átomo con hibridación sp^3.
- El **efecto inductivo** aumenta la acidez; cuanto más electronegativo es el grupo inductor y más próximo está al hidrógeno ácido, más fuerte es el ácido.
- Los **electrones deslocalizados** (electrones compartidos por más de dos átomos) estabilizan al compuesto.
- Un **híbrido de resonancia** es una mezcla de **estructuras resonantes**, estructuras que difieren solamente en la localización de sus electrones π y los pares de electrones solitarios.
- En disoluciones más ácidas que su pK_a, el compuesto existe preferentemente en su forma ácida (con su protón) y si la disolución es más básica que el valor de su pK_a, existirá preferentemente en su forma básica (sin su protón).
- Una **disolución tampón** contiene un ácido débil y su base conjugada.

PROBLEMAS

38. **a.** Ordene los siguientes alcoholes, de ácido más fuerte a más débil.

CCl_3CH_2OH $K_a = 5{,}75 \times 10^{-13}$ $\quad$ CH_2ClCH_2OH $K_a = 1{,}29 \times 10^{-13}$ $\quad$ $CHCl_2CH_2OH$ $K_a = 4{,}90 \times 10^{-13}$

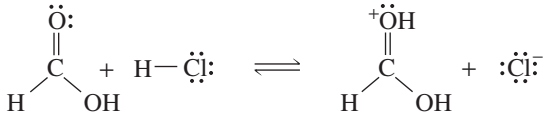
b. Explique la acidez relativa.

39. ¿Cuál es la base más fuerte?

a. HS^- o HO^-
b. CH_3O^- o $CH_3\bar{N}H$
c. CH_3OH o CH_3O^-
d. Cl^- o Br^-
e. CH_3COO^- o CF_3COO^-
f. $CH_3CHClCOO^-$ o $CH_3CHBrCOO^-$

40. Dibuje en las siguientes reacciones las flechas curvas que indican de dónde parten y a dónde van los electrones.

a. $\ddot{N}H_3 + H{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \rightleftharpoons {}^+NH_4 + :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}:^-$

b. 

40. **a.** Ordene los siguientes ácidos carboxílicos de ácido más fuerte a más débil.

$CH_3CH_2CH_2COOH$ $K_a = 1{,}52 \times 10^{-5}$ $\quad$ $CH_3CH_2CHCOOH$ (Cl) $K_a = 1{,}39 \times 10^{-3}$ $\quad$ $ClCH_2CH_2CH_2COOH$ $K_a = 2{,}96 \times 10^{-5}$ $\quad$ CH_3CHCH_2COOH (Cl) $K_a = 8{,}9 \times 10^{-5}$

b. ¿Cómo afecta la presencia de un sustituyente electronegativo como el Cl en la acidez del ácido carboxílico?

c. ¿Cómo afecta la posición del sustituyente en la acidez del ácido carboxílico?

42. Para el siguiente compuesto,

a. escriba su ácido conjugado. **b.** escriba su base conjugada.

$HOCH_2CH_2CH_2NH_2$

43. Ordene los siguientes compuestos, de ácido más fuerte a más débil.

CH_3CH_2OH $\quad$ $CH_3CH_2NH_2$ $\quad$ CH_3CH_2SH $\quad$ $CH_3CH_2CH_3$

44. Para cada uno de los siguientes compuestos, dibuje la forma predominante a pH = 3; pH = 6; pH = 10 y pH = 14.

a. CH_3COOH $pK_a = 4{,}8$
b. $CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$ $pK_a = 11{,}0$
c. CF_3CH_2OH $pK_a = 12{,}4$

45. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones ácido–base? Indique si en el equilibrio están favorecidos los productos o los reactivos (los valores del pK_a están en la Sección 2.3).

a. $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + CH_3O^- \rightleftharpoons$

b. $CH_3CH_2OH + {}^-NH_2 \rightleftharpoons$

c. $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + CH_3NH_2 \rightleftharpoons$

d. $CH_3CH_2OH + HCl \rightleftharpoons$

46. **a.** Ordene los siguientes alcoholes, de ácido más fuerte a más débil.

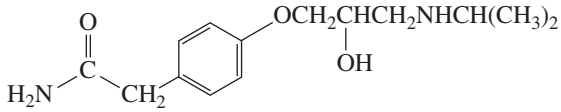
b. Explique la acidez relativa.

$CH_2{=}CHCH_2OH$ $\quad$ $CH_3CH_2CH_2OH$ $\quad$ $HC{\equiv}CCH_2OH$

47. Para cada uno de los siguientes compuestos ¿cuál es el átomo más fácil de protonar?

a. $CH_3-CH(OH)-CH_2NH_2$ **b.** $CH_3-C(NH_2)(CH_3)-OH$ **c.** $CH_3-C(NH_2)(CH_3)-CH_2OH$

48. El Tenormin, un fármaco betabloqueante, se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial y para el tratamiento posterior de los ataques de corazón. Actúa ralentizando el ritmo cardiaco para reducir la carga del corazón. ¿Qué hidrógeno del Tenormin es más ácido?



Tenormin®
atenolol

49. ¿Qué ácidos cederán un protón al HO^- en una reacción en la que esté favorecida la formación de los productos?

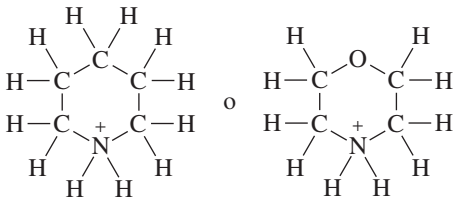
CH_3COOH (A) $CH_3CH_2NH_2$ (B) $CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$ (C) $CH_3C{\equiv}CH$ (D)

50. Se está planificando una reacción para generar protones. La reacción debe estar tamponada a pH = 10,5 ¿será mejor utilizar un tampón metilamina protonada–metilamina, o uno de etilamina protonada–etilamina? (el pK_a de la metilamina protonada es 10,7 y el pK_a de la etilamina protonada es 11,0)

51. ¿Cuál es el ácido más fuerte?

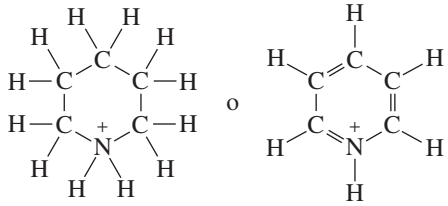
a. $CH_2{=}CHCOOH$ o CH_3CH_2COOH

b.

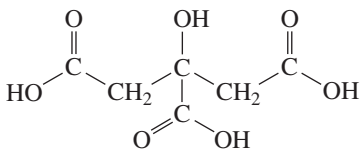


c. $CH_2{=}CHCOOH$ o $HC{\equiv}CCOOH$

d.



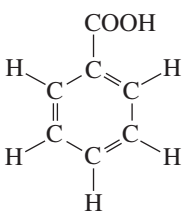
52. Las frutas cítricas son ricas en ácido cítrico, un compuesto con tres grupos COOH. ¿Porqué el pK_a del grupo COOH en el centro de la molécula es menor que el pK_a del ácido acético (4,76)?



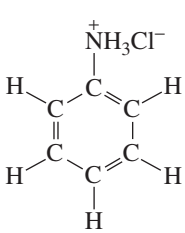
pK_a = 3,1

53. El ácido carbónico tiene un pK_a de 6,1 a temperatura fisiológica. Respecto al tampón ácido carbónico–bicarbonato que mantiene el pH de la sangre en 7,4 ¿está más capacitado para neutralizar un exceso de ácido o un exceso de base?

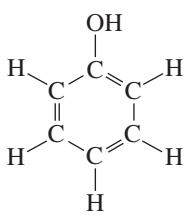
54. ¿Cómo podría separarse una mezcla de los siguientes compuestos? Los reactivos disponibles son: agua, éter, HCl 1,0 M y NaOH 1,0 M. (Véase el problema 34)



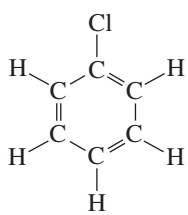
pK_a = 4,17

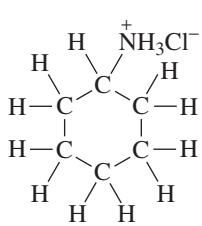


pK_a = 4,60



pK_a = 9,95





pK_a = 10,66

ÁCIDOS Y BASES

TUTORÍA

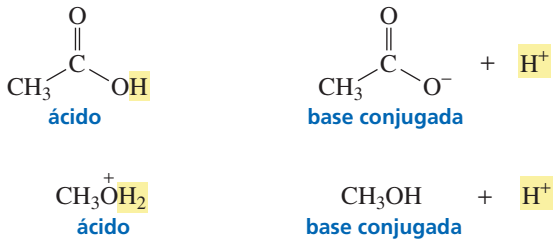
Basada en MasteringChemistry®

Esta Tutoría está diseñada para practicar la resolución de problemas basándose en los conceptos aprendidos en el Capítulo 2. La mayor parte de los conceptos que aparecen aquí no se explican porque sus explicaciones se encuentran en el Capítulo 2.

Un ácido y su base conjugada

Un ácido es una sustancia que puede perder un protón (definición de Brønsted-Lowring). Cuando un ácido pierde un protón (H^+) se forma su base conjugada. Cuando el protón abandona el ácido, la base conjugada retiene el par de electrones que unía el protón al ácido.

Generalmente no se muestran los pares solitarios ni los electrones de enlace:



Obsérvese que un ácido neutro forma una base conjugada cargada negativamente, mientras que un ácido cargado positivamente forma una base conjugada neutra. (En cada caso, la carga *disminuye* en una unidad, porque el ácido *pierde* un H^+.)

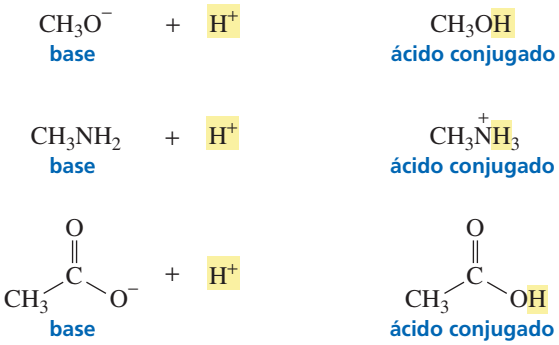
PROBLEMA 1 ¿Cuáles son las bases conjugadas de cada uno de los siguientes ácidos?

a. CH_3OH **b.** $CH_3\overset{+}{N}H_3$ **c.** CH_3NH_2 **d.** H_3O^+ **e.** H_2O

Una base y su ácido conjugado

Una base es una sustancia que puede ganar un protón (definición de Brønsted-Lowring). Cuando una base gana un protón (H^+) se forma su ácido conjugado. Para poder ganar el protón, la base debe tener un par de electrones solitarios capaz de formar un nuevo enlace con el protón.

Generalmente no se muestran los pares solitarios ni los electrones de enlace:



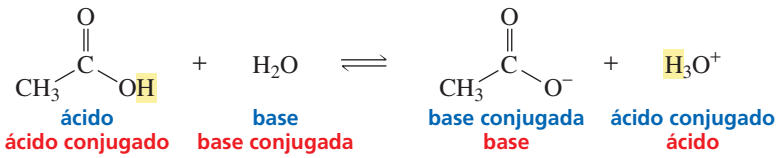
Obsérvese que una base cargada negativamente forma un ácido conjugado neutro, mientras que una base neutra forma un ácido conjugado cargado positivamente. (En cada caso, la carga *aumenta* en una unidad porque el compuesto gana un H^+.)

PROBLEMA 2 ¿Cuáles son los ácidos conjugados de cada una de los siguientes bases?

a. H_2O **b.** HO^- **c.** CH_3OH **d.** NH_3 **e.** Cl^-

Reacciones ácido-base

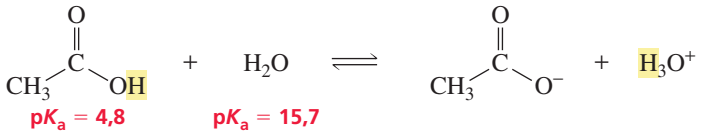
Un ácido no puede perder un protón salvo que una base esté presente para aceptar ese protón. Por consiguiente, un ácido siempre reacciona con una base. La reacción de un ácido con una base se llama reacción ácido-base o reacción de transferencia de protones. Las reacciones ácido-base son reversibles.



Obsérvese que un ácido reacciona con una base en la reacción directa (nombres en azul), y un ácido reacciona con una base en la reacción inversa (nombres en rojo).

Los productos de una reacción ácido-base

Tanto el CH_3COOH como el H_2O de la reacción anterior, tienen protones que pueden perderse (es decir, ambos pueden actuar como ácidos), y ambos tienen pares solitarios que pueden formar un enlace con un protón (es decir, ambos pueden actuar como bases). ¿Cómo se puede saber qué reactivo perderá el protón y cuál lo ganará? Puede saberse comparando los valores del pK_a de los dos reactivos; estos valores son 4,8 para el CH_3COOH, y 15,7 para el H_2O. El ácido más fuerte (valor de pK_a más bajo) será el que actúe como ácido (perderá el protón). El otro reactivo actuará como una base (ganará un protón).



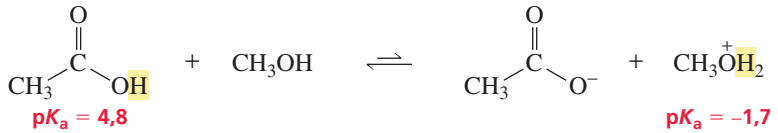
PROBLEMA 3 ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones ácido-base?

a. $CH_3\overset{+}{N}H_3 + H_2O$ **c.** $CH_3\overset{+}{N}H_3 + HO^-$

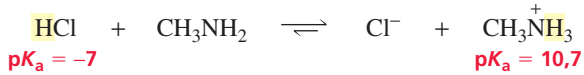
b. $HBr + CH_3OH$ **d.** $CH_3NH_2 + CH_3OH$

La posición de equilibrio

Se puede determinar si una reacción ácido-base favorece la formación de los productos o la formación de los reactivos, comparando el valor del pK_a del ácido que pierde un protón en la reacción directa, con el valor del pK_a del ácido que pierde un protón en la reacción inversa. El equilibrio favorecerá la reacción del ácido más fuerte para formar el más débil. La siguiente reacción favorece la formación de los reactivos porque el $CH_3\overset{+}{O}H_2$ es más fuerte que el CH_3COOH.



La siguiente reacción favorece la formación de los productos porque el HCl es un ácido es más fuerte que el $CH_3\overset{+}{N}H_3$.

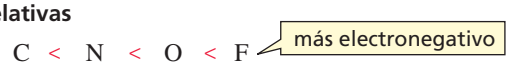


PROBLEMA 4 ¿Cuál de las reacciones del problema 3 favorece la formación de los reactivos, y cual favorece la formación de los productos? (Los valores del pK_a se pueden encontrar en las Secciones 2.3 y 2.6).

Fuerza relativa de los ácidos cuando el protón está unido a átomos de tamaño similar

Los átomos de la segunda fila de la Tabla Periódica tienen un tamaño similar, pero tienen diferentes electronegatividades.

electronegatividades relativas



Cuando los ácidos tienen protones unidos a átomos de tamaño similar, el ácido más fuerte es el que tiene el protón unido al átomo más electronegativo. La fuerza relativa de los ácidos es:

Un átomo cargado positivamente es más electronegativo que el mismo átomo en su forma neutra. Por consiguiente,

$CH_3\overset{+}{N}H_3$ es un ácido más fuerte que CH_3NH_2

$CH_3\overset{+}{O}H_2$ es un ácido más fuerte que CH_3OH

Cuando se determina la fuerza relativa de dos ácidos por comparación de las electronegatividades de los átomos a los que está unido el protón, ambos ácidos deben tener la misma carga. Así,

$CH_3\overset{+}{O}H_2$ es un ácido más fuerte que $CH_3\overset{+}{N}H_3$

CH_3OH es un ácido más fuerte que CH_3NH_2

PROBLEMA 5 ¿Cuál es el ácido más fuerte?

a. CH_3OH o CH_3CH_3

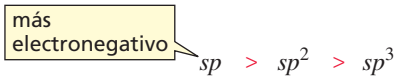
b. CH_3OH o HF

c. CH_3NH_2 o HF

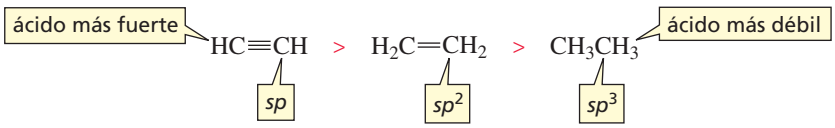
d. CH_3NH_2 o CH_3OH

Efecto de la hibridación sobre la acidez

La electronegatividad de un átomo depende de su hibridación.



De nuevo, el ácido más fuerte es el que tiene el hidrógeno unido al átomo más electronegativo. La acidez relativa varía de la forma siguiente:



PROBLEMA 6 ¿Cuál es el ácido más fuerte?

a. CH_3CH_3 o $HC{\equiv}CH$ **b.** $H_2C{=}CH_2$ o $HC{\equiv}CH$ **c.** $H_2C{=}CH_2$ o CH_3CH_3

Fuerza relativa de los ácidos cuando el protón está unido a átomos de muy diferente tamaño

Los átomos de una columna de la Tabla Periódica van aumentando considerablemente su tamaño a medida que se desciende en la columna.

ion halogenuro más grande: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ ion halogenuro más pequeño

Comparando dos ácidos formados por protones unidos a átomos de muy diferente tamaño, se observa que el ácido más fuerte es el que está unido al átomo más grande. La fuerza relativa de los ácidos es la siguiente:

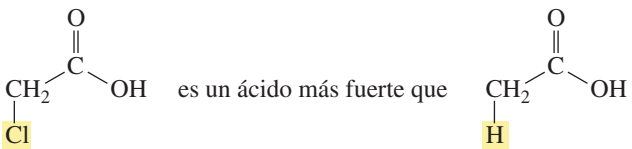
ácido más fuerte: $HI > HBr > HCl > HF$ ácido más débil

PROBLEMA 7 ¿Cuál es el ácido más fuerte? (Véase la Tabla Periódica al final de este libro.)

a. HCl o HBr **b.** CH_3OH o CH_3SH **c.** HF o HCl **d.** H_2S o H_2O

Influencia del efecto inductivo sobre la acidez

Al remplazar un hidrógeno por un sustituyente electronegativo (que tira de los electrones de enlace hacia sí), aumenta la fuerza del ácido.



Los halógenos tienen las siguientes electronegatividades relativas:

más electronegativo: $F > Cl > Br > I$ menos electronegativo

Cuanto más electronegativo es el sustituyente que remplaza al hidrógeno, más fuerte es el ácido. Por tanto, la fuerza relativa de los ácidos es:

ácido más fuerte: CH_3CHCH_2COOH (F) $>$ CH_3CHCH_2COOH (Cl) $>$ CH_3CHCH_2COOH (Br) $>$ CH_3CHCH_2COOH (I) ácido más débil

Cuanto más cerca esté el sustituyente electronegativo del grupo que pierde el protón, más fuerte será el ácido. La fuerza relativa de los ácidos es:

ácido más fuerte: $CH_3CH_2CHCOOH$ (Cl) $>$ CH_3CHCH_2COOH (Cl) $>$ $CH_2CH_2CH_2COOH$ (Cl) ácido más débil

PROBLEMA 8 ¿Cuál es el ácido más fuerte?

a. $ClCH_2CH_2OH$ o FCH_2CH_2OH

b. $CH_3CH_2OCH_2OH$ o $CH_3OCH_2CH_2OH$

c. $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2OH$ o $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2OH$

Fuerza relativa de las bases

Las bases fuertes comparten fácilmente sus electrones con un protón. En otras palabras, el ácido conjugado de una base *fuerte*, es un ácido *débil*, porque no está dispuesto a perder el protón. Se puede decir que, *cuanto más fuerte es la base, más débil es su ácido conjugado* (o *cuanto más fuerte es el ácido, más débil es su base conjugada*).

Por ejemplo, ¿Cuál es la base más fuerte?

a. CH_3O^- o CH_3NH^- **b.** $HC{\equiv}C^-$ o $CH_3\bar{C}H_2$

Para responder a esta pregunta, deben compararse primero sus ácidos conjugados:

a. el CH_3OH es un ácido más fuerte que el CH_3NH_2 (porque el O es más electronegativo que el N). Como el ácido más fuerte tiene la base conjugada más débil, el $CH_3\bar{N}H$ es una base más fuerte que el CH_3O^-.

b. el $HC{\equiv}CH$ es un ácido más fuerte que el CH_3CH_3 (un átomo con hibridación *sp* es más electronegativo que el mismo átomo con hibridación sp^2). Por tanto, el $CH_3\bar{C}H_2$ es la base más fuerte.

PROBLEMA 9 ¿Cuál es la base más fuerte?

a. Br^- o I^-
b. CH_3O^- o CH_3S^-
c. $CH_3CH_2O^-$ o CH_3COO^-
d. $H_2C{=}\bar{C}H$ o $HC{\equiv}C^-$
e. $FCH_2CH_2COO^-$ o $BrCH_2CH_2COO^-$
f. $ClCH_2CH_2O^-$ o $Cl_2CHCH_2O^-$

Las bases débiles son bases estables

Las bases débiles son bases estables porque están dispuestas a soportar los electrones que anteriormente estaban compartidos con un protón. Se puede decir que: *cuanto más débil es una base, más estable es*. O bien: *cuanto más fuerte es un ácido, más estable (débil) es su base conjugada*.

Por ejemplo, ¿Cuál es la base más estable, el Cl^- o el Br^-?

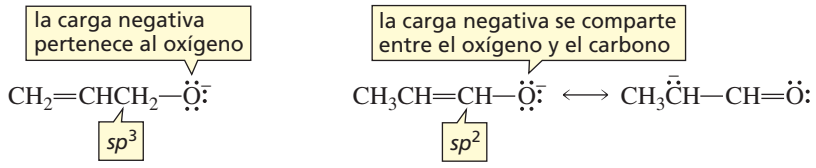
Para responder a la pregunta, deben compararse primero sus ácidos conjugados:
El HBr es un ácido más fuerte que el HCl (porque el Br es más grande que el Cl). Por tanto, el Br^- es una base más estable (débil).

PROBLEMA 10 ¿Cuál es la base más estable?

a. Br^- o I^-
b. CH_3O^- o CH_3S^-
c. $CH_3CH_2O^-$ o CH_3COO^-
d. $H_2C{=}\bar{C}H$ o $HC{\equiv}C^-$
e. $FCH_2CH_2COO^-$ o $BrCH_2CH_2COO^-$
f. $ClCH_2CH_2O^-$ o $Cl_2CHCH_2O^-$

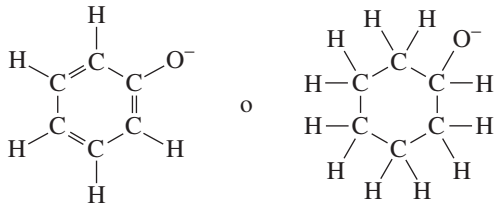
La deslocalización de electrones estabiliza una base

Si una base tiene electrones localizados, la carga negativa resultante de la pérdida del protón pertenece a un solo átomo. Por otra parte, si una base tiene electrones deslocalizados, la carga negativa resultante de la pérdida del protón es compartida por dos (o más) átomos. Una base con electrones deslocalizados es más estable que una base similar con electrones localizados.



¿Cómo se sabe si una base tiene electrones deslocalizados? Si los electrones en el ácido conjugado de la base, estaban en un átomo que estaba unido por un enlace simple a un carbono sp^3, entonces los electrones pertenecen a solo un átomo, es decir, son electrones *localizados*. Si los electrones en el ácido conjugado de la base, estaban en un átomo que estaba unido por un enlace simple a un carbono sp^2, entonces los electrones están *deslocalizados*.

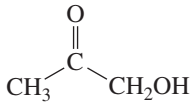
PROBLEMA 11 ¿Cuál es la base más estable?



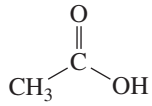
Ahora, recordando que la base más estable (débil) tiene el ácido conjugado más fuerte, hay que resolver el problema 12.

PROBLEMA 12 ¿Cuál es el ácido más fuerte?

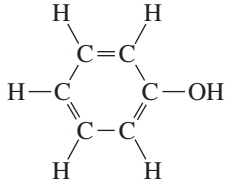
a.



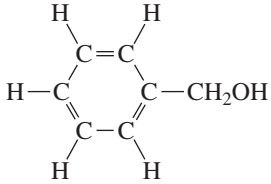
o



b.

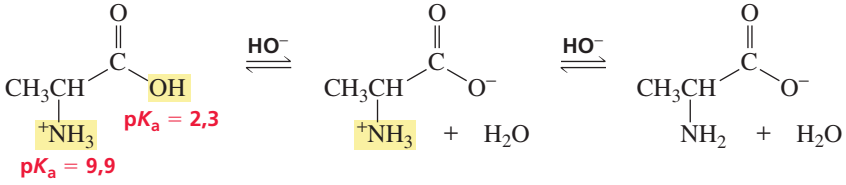


o

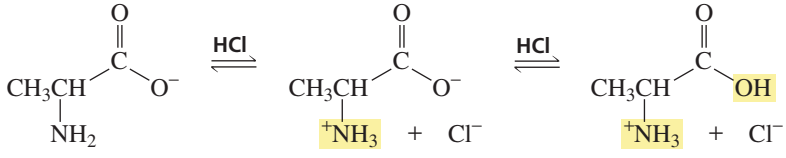


Compuestos con más de un grupo ácido

Si un compuesto tiene más de un grupo ácido, la base le arrancará primero el protón del grupo más ácido. Si se añade suficiente base, a continuación le arrancará el protón del grupo menos ácido



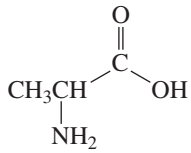
De la misma manera, si un compuesto tiene dos grupos básicos, el ácido protonará primero el grupo más básico y después, si hay suficiente base, protonará el grupo menos básico.



PROBLEMA 13 ¿Cuál es la base más estable?

a. ¿Qué especies se formarán si se añade 1 mol de HCl a 1 mol de $HOCH_2CH_2NH_2$?

b. ¿Puede existir el siguiente compuesto?



Efecto del pH sobre la estructura

Si un ácido en una disolución adopta su forma ácida (con su protón) o su forma básica (sin el protón), depende del valor del pK_a del ácido y del pH de la disolución:

- Si pH < pK_a, el compuesto existirá principalmente en su forma ácida.
- Si pH > pK_a, el compuesto existirá principalmente en su forma básica.

En otras palabras, si la disolución es más ácida que el valor del pK_a del ácido, el compuesto estará en su forma ácida. Pero si la disolución es más básica que el valor del pK_a del ácido, el compuesto estará en su forma básica.

PROBLEMA 14

a. Escriba la estructura del CH_3COOH (pK_a = 4,7) a pH = 2, pH = 7 y pH = 10.

b. Escriba la estructura del CH_3OH (pK_a = 15,5) a pH = 2, pH = 7 y pH = 10.

c. Escriba la estructura del $CH_3\overset{+}{N}H_3$ (pK_a = 10,7) a pH = 2, pH = 7 y pH = 14.

RESPUESTAS A LOS PROBLEMAS DE ÁCIDOS Y BASES

PROBLEMA 1 Solución

a. CH_3O^- **b.** CH_3NH_2 **c.** $CH_3\bar{N}H$ **d.** H_2O **e.** HO^-

PROBLEMA 2 Solución

a. H_3O^+ **b.** H_2O **c.** $CH_3\overset{+}{O}H_2$ **d.** $^+NH_4$ **e.** HCl

PROBLEMA 3 Solución

a. $CH_3\overset{+}{N}H_3 + H_2O \rightleftharpoons CH_3NH_2 + H_3O^+$

b. $HBr + CH_3OH \rightleftharpoons Br^- + CH_3\overset{+}{O}H_2$

c. $CH_3\overset{+}{N}H_3 + HO^- \rightleftharpoons CH_3NH_2 + H_2O$

d. $CH_3NH_2 + CH_3OH \rightleftharpoons CH_3\overset{+}{N}H_3 + CH_3O^-$

PROBLEMA 4 Solución

a. reactivos **b.** productos **c.** productos **d.** reactivos

PROBLEMA 5 Solución

a. CH_3OH **b.** HF **c.** HF **d.** CH_3OH

PROBLEMA 6 Solución

a. $HC{\equiv}CH$ **b.** $HC{\equiv}CH$ **c.** $H_2C{=}CH_2$

PROBLEMA 7 Solución

a. HBr **b.** CH_3SH **c.** HCl **d.** H_2S

PROBLEMA 8 Solución

a. FCH_2CH_2OH **b.** $CH_3CH_2OCH_2OH$ **c.** $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2OH$

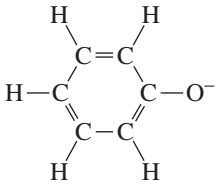
PROBLEMA 9 Solución

a. Br^-
b. CH_3O^-
c. $CH_3CH_2O^-$
d. $H_2C{=}CH^-$
e. $BrCH_2CH_2O^-$
f. $ClCH_2CH_2O^-$

PROBLEMA 10 Solución

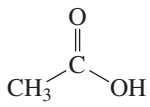
a. I^-
b. CH_3S^-
c. CH_3COO^-
d. $HC{\equiv}C^-$
e. $FCH_2CH_2O^-$
f. $Cl_2CHCH_2O^-$

PROBLEMA 11 Solución

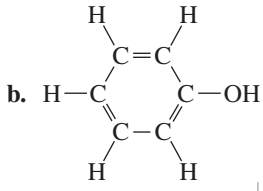


PROBLEMA 12 Solución

a.



b.



PROBLEMA 13 Solución

a. $HOCH_2CH_2\overset{+}{N}H_3$

b. Este compuesto no existe. Para que pudiera formarse, una base tendría que ser capaz de arrancar un protón del grupo con un $pK_a = 9{,}9$ más rápidamente que el arranque del protón del grupo con $pK_a = 2{,}3$. Esto no es posible porque cuanto menor es el pK_a, más fuerte es el ácido y el grupo pierde el protón más rápidamente. En otras palabras, un ácido débil no puede perder el protón más rápidamente que un ácido fuerte.

PROBLEMA 14 Solución

a. CH_3COOH a pH = 2, porque pH < pK_a
CH_3COO^- a pH = 7 y 10, porque pH > pK_a

b. CH_3OH a pH = 2, 7 y 10, porque pH < pK_a

c. $CH_3\overset{+}{N}H_3$ a pH = 2 y 7, porque pH < pK_a
CH_3NH_2 a pH = 14, porque pH > pK_a

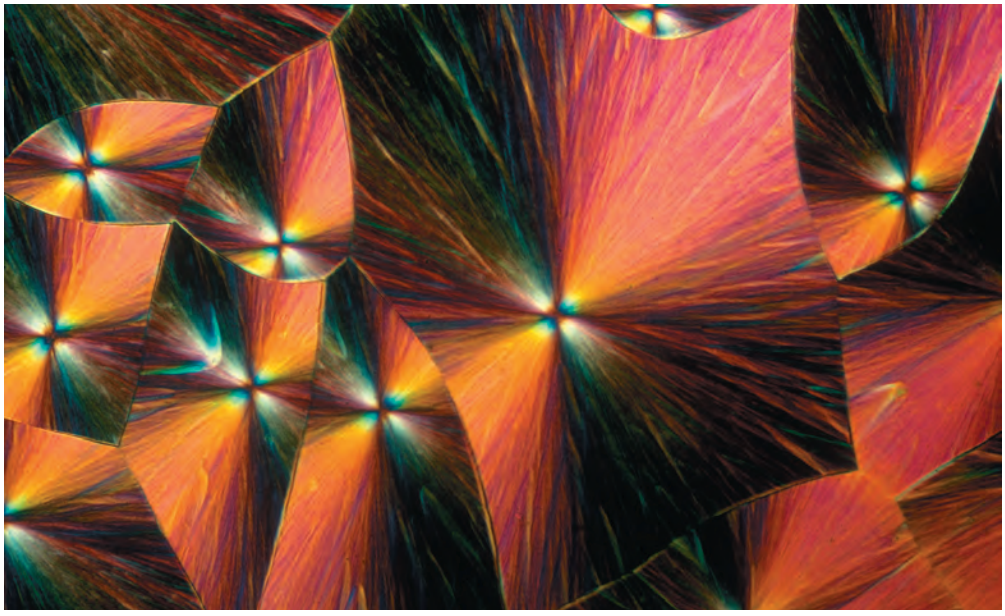
MasteringChemistry®
para Química Orgánica

Las tutorías de MasteringChemistry le guiarán a través de distintos temas de la química, con tutorías específicas que proporcionan atención individual. Estas tutorías están diseñadas para guiarnos con ayudas y con respuestas específicas a nuestras necesidades. Además, para los ácidos y bases existen las siguientes tutorías:

- Ácidos y bases: fuerza de las bases el efecto del pH sobre su estructura.
- Ácidos y bases: factores que influyen en la fuerza de los ácido.
- Ácidos y bases: predicción de la posición de equilibrio
- Ácidos y bases: definiciones

3 Introducción a los compuestos orgánicos

Nomenclatura, propiedades físicas, y representación de estructuras



Cristales de colesterol

En este capítulo se explica por qué los fármacos con efectos fisiológicos similares tienen estructuras similares, cómo se trata clínicamente el exceso de colesterol, por qué el pescado se sirve con limón, cómo se mide el índice octano de las gasolinas, y por qué el almidón (un componente de muchos alimentos) y la celulosa (el material estructural de las plantas) tienen propiedades tan distintas, incluso teniendo los dos glucosa como componente básico.

Si se va a hablar de compuestos orgánicos, se necesita saber como se llaman. Primero se verá la nomenclatura de los alcanos, porque sus nombres son la base de todos los demás compuestos orgánicos. Los **alcanos** se componen sólo de átomos de carbono e hidrógeno y tienen solamente *enlaces simples*. Los compuestos que sólo contienen carbono e hidrógeno se llaman **hidrocarburos**. Por tanto, un alcano es un hidrocarburo que sólo tiene simples enlaces.

Los alcanos cuyos carbonos forman una cadena longitudinal sin ramificaciones se llaman **alcanos de cadena lineal** (o alcanos no ramificados). Los nombres de los cuatro primeros alcanos de cadena lineal tienen raíces históricas, pero el resto de ellos se basan en los números griegos (Tabla 3.1).

Si se observa la relación entre átomos de carbono y átomos de hidrógeno, en los alcanos de la Tabla 3.1, puede observarse que la fórmula general de los alcanos es C_nH_{2n+2} donde n es un número entero y positivo. Por tanto, si un alcano tiene un carbono, debe tener cuatro hidrógenos; si tiene dos carbonos, debe tener seis hidrógenos; y así sucesivamente.

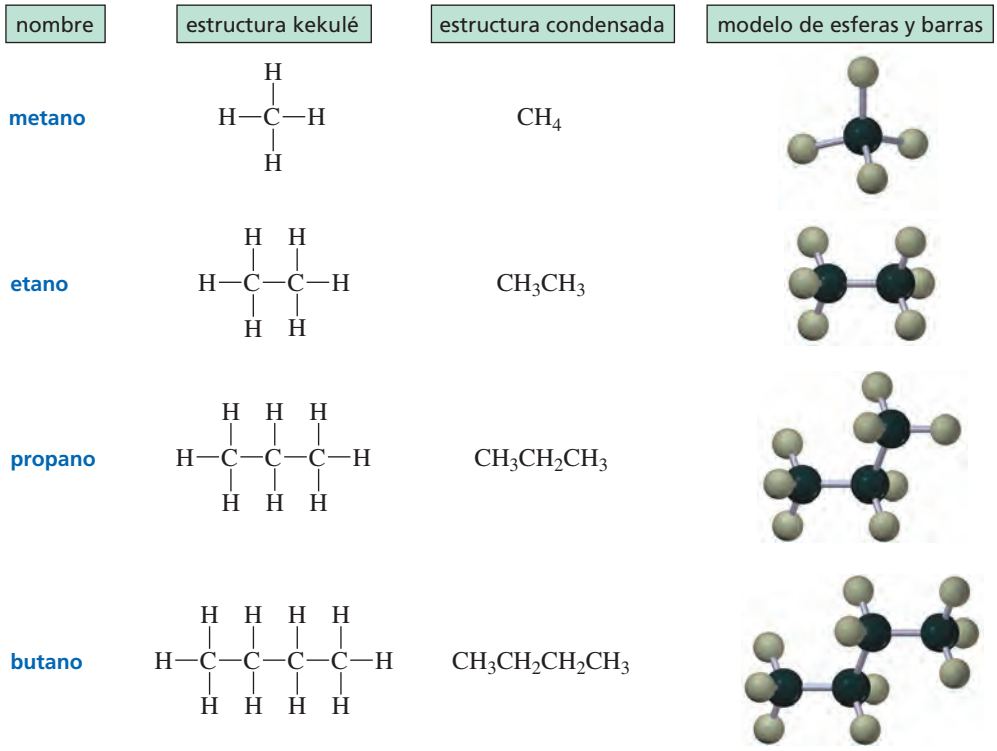
Puede verse que el carbono forma cuatro enlaces covalentes y el hidrógeno forma solamente uno (Sección 1.4). Esto significa que hay una sola estructura posible para un alcano de fórmula molecular CH_4 (metano) y una sola estructura posible para el alcano de fórmula molecular C_2H_6 (etano). Observamos las estructuras de estos compuestos en

Tabla 3.1 Nomenclatura y propiedades físicas de los alcanos de cadena lineal

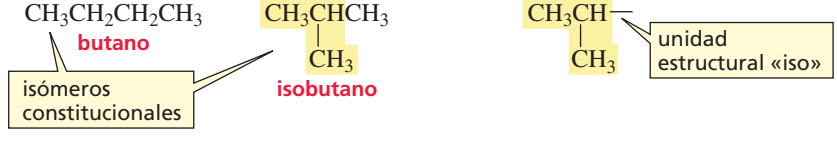
Número de átomos de carbono	Fórmula molecular	Nombre	Estructura condensada	Punto de ebullición (°C)	Punto de fusión (°C)	Densidad[a] (g/mL)
1	CH_4	metano	CH_4	−167,7	−182,5	
2	C_2H_6	etano	CH_3CH_3	−88,6	−183,3	
3	C_3H_8	propano	$CH_3CH_2CH_3$	−42,1	−187,7	
4	C_4H_{10}	butano	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−0,5	−138,3	
5	C_5H_{12}	pentano	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	36,1	−129,8	0,5572
6	C_6H_{14}	hexano	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	68,7	−95,3	0,6603
7	C_7H_{16}	heptano	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	98,4	−90,6	0,6837
8	C_8H_{18}	octano	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	125,7	−56,8	0,7026
9	C_9H_{20}	nonano	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	150,8	−53,5	0,7177
10	$C_{10}H_{22}$	decano	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	174,0	−29,7	0,7299

[a] La densidad depende de la temperatura. Estas densidades son a 20 °C (d20).

la Sección 1.7. También hay una sola estructura posible para el alcano de fórmula molecular C_3H_8 (propano).

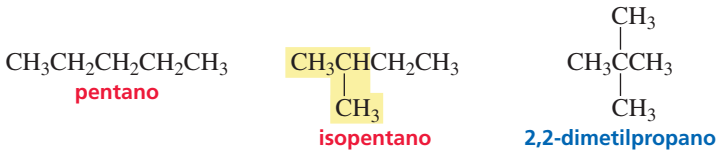


Sin embargo, hay dos posibles estructuras para un alcano de fórmula molecular C_4H_{10}. Además del butano, hay un butano ramificado llamado isobutano. Ambas estructuras satisfacen las condiciones de formar cuatro enlaces por cada carbono y uno por cada hidrógeno.

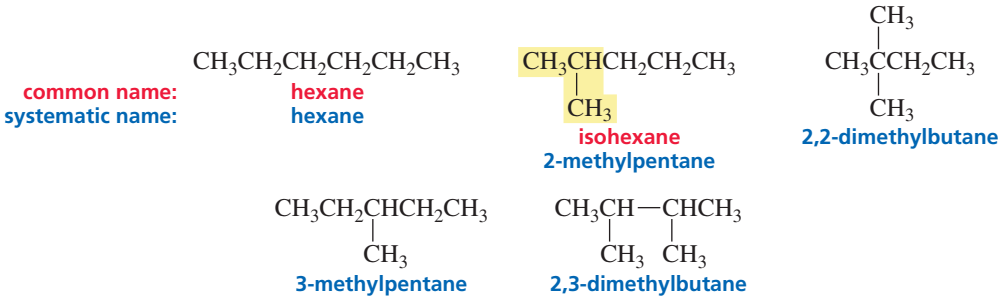


Los compuestos como el butano y el isobutano, que tienen la misma fórmula molecular pero diferente manera de conectar los átomos, se llaman **isómeros constitucionales** (sus moléculas tienen diferentes constituciones). De hecho, el isobutano debe su nombre a ser un isómero del butano. La unidad estructural de *un carbono unido a un átomo de hidrógeno y a dos grupos CH_3*, como en el isobutano, se ha terminado llamando «iso». Entonces, el nombre *isobutano* significa que es el compuesto de un alcano de cuatro carbonos con una unidad estructural iso.

Hay tres alcanos con fórmula molecular C_5H_{12}. Los nombres de dos de ellos ya son conocidos: pentano es el de cadena lineal, isopentano es el que tiene el grupo estructural iso con cinco carbonos en total. No se puede nombrar el tercero sin definir una nueva unidad estructural (Por ahora, será mejor ignorar los nombres escritos en azul).



Hay cinco isómeros constitucionales con fórmula molecular C_6H_{14}. De nuevo se puede asignar el nombre de dos de ellos, pero hay que definir nuevas unidades estructurales para los demás.



El número de isómeros constitucionales aumenta rápidamente con el número de átomos de carbono. Por ejemplo, hay 9 alcanos con fórmula molecular C_7H_{16}, 75 alcanos con fórmula molecular $C_{10}H_{22}$ y 4.347 con fórmula molecular $C_{15}H_{32}$. Para evitar la memorización de miles de unidades estructurales, se han desarrollado reglas para crear nombres sistemáticos que describan la estructura del compuesto. De esta forma, solo hay que aprender las reglas. Además, como el nombre describe la estructura, se puede deducir la estructura a partir del nombre.

Este método se llama **nomenclatura sistemática** o **nomenclatura IUPAC**, porque fue diseñada en 1892, por una comisión de la International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada).

Las reglas IUPAC se han ido revisando periódicamente. A los nombres no sistemáticos, como *isobutano*, se les llama **nombre común**. Cuando se muestren ambos nombres, en este libro, el nombre común se escribirá en rojo y el sistemático (IUPAC) en azul. Antes de entender la construcción de nombres sistemáticos, hay que aprender a nombrar los sustituyentes alquilo.

PROBLEMA 1♦

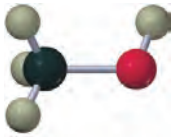
a. ¿Cuántos hidrógenos tendrá un alcano de 17 átomos de carbono?
b. ¿Cuántos carbonos tendrá un alcano que tiene 74 átomos de hidrógeno?

PROBLEMA 2

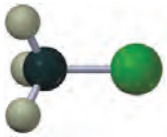
Escriba las estructuras del octano y del isooctano.

3.1 NOMENCLATURA DE LOS GRUPOS ALQUILO

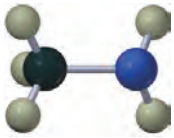
Arrancando un hidrógeno a un alcano, se obtiene un **sustituyente alquilo** (o grupo alquilo). Los sustituyentes alquilo se nombran reemplazando la terminación «ano» por «ilo». Como símbolo genérico para los sustituyentes alquilo se utiliza la letra «R».



alcohol metílico



cloruro de metilo



metilamina

$CH_3—$ **un grupo metilo**

$CH_3CH_2—$ **un grupo etilo**

$CH_3CH_2CH_2—$ **un grupo propilo**

$CH_3CH_2CH_2CH_2—$ **un grupo butilo**

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—$ **un grupo pentilo**

$R—$ **un grupo alquilo**

Si se remplaza un hidrógeno de un alcano por un OH, el compuesto que aparece es un **alcohol**; si se remplaza por un NH_2, el compuesto que aparece es una **amina**; si se remplaza por un halógeno, aparece un **halogenuro de alquilo** (también conocido como **haluro de alquilo**); y si se remplaza por un OR, el compuesto que aparece es un **éter**.

$R—OH$ **un alcohol**

$R—NH_2$ **una amina**

$R—X$ (X = F, Cl, Br, o I) **un halogenuro de alquilo**

$R—O—R$ **un éter**

El nombre común de los compuestos se forma añadiendo el nombre del grupo alquilo como adjetivo al nombre que identifica al grupo principal (alcohol, amina, etc.) En los éteres, los nombres de los dos grupos alquilo se ordenan alfabéticamente. A continuación se muestran ejemplos de nombres comunes de compuestos con grupos alquilo.

CH_3OH **alcohol metílico**

$CH_3CH_2NH_2$ **etilamina**

$CH_3CH_2CH_2Br$ **bromuro de propilo**

$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$ **cloruro de butilo**

CH_3I **yoduro de metilo**

CH_3CH_2OH **alcohol etílico**

$CH_3CH_2CH_2NH_2$ **propilamina**

$CH_3CH_2OCH_3$ **etil metil éter**

Obsérvese que, para la mayor parte de los compuestos, se separa el nombre del grupo principal del nombre del grupo alquilo, pero el nombre de las aminas se escribe juntando ambos nombres.

Las aminas pueden remplazar uno, dos o tres hidrógenos del NH_3 por grupos alquilo. En este caso, los nombres de los sustituyentes alquilo se ordenan alfabéticamente.

CH_3NH_2 **metilamina**

$CH_3NHCH_2CH_2CH_3$ **metilpropilamina**

$CH_3CH_2NHCH_2CH_3$ **dietilamina**

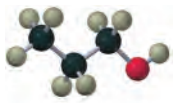
CH_3NCH_3 (con CH_3 sobre el N) **trimetilamina**

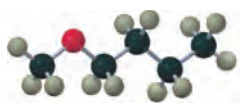
$CH_3NCH_2CH_2CH_2CH_3$ (con CH_3 sobre el N) **butildimetilamina**

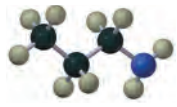
$CH_3CH_2NCH_2CH_2CH_3$ (con CH_3 sobre el N) **etilmetilpropilamina**

PROBLEMA 3♦

Nombre los siguientes compuestos:

a. 

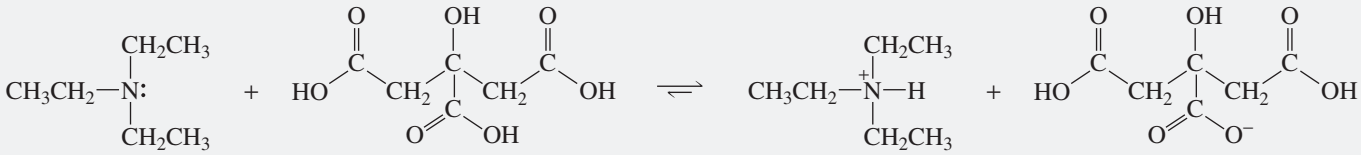
b. 

c. 

Compuestos malolientes

Las aminas son responsables de los olores más desagradables de la naturaleza. Las aminas con grupos alquilo relativamente pequeños huelen a pescado. Por ejemplo, el tiburón fermentado, que es un plato tradicional islandés, huele exactamente como la trietilamina. El pescado se sirve tradicionalmente con limón, porque el ácido cítrico del limón protona la amina, convirtiéndola a su forma ácida, que es no volátil (inodora).

El ácido cítrico del jugo de limón disminuye el sabor del pescado.



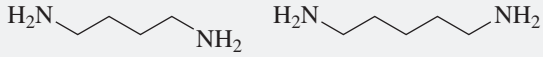
trietilamina
mal olor

ácido cítrico

trietilamina
protonada
sin olor

base conjugada
del ácido cítrico

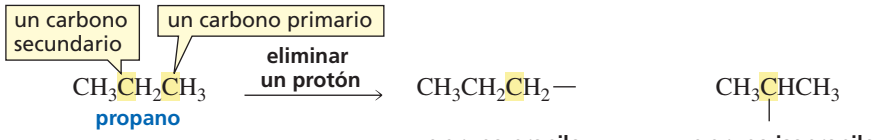
Las aminas, putrescina y cadaverina, son compuestos venenosos que se forman en el cuerpo por degradación de aminoácidos. Estas aminas son excretadas lo más rápidamente posible, y su olor puede detectarse en la orina y en el aliento. La putrescina y la cadaverina son también responsables del olor de la carne podrida.



1,4-butanodiamina
putrescina

1,5-pentanodiamina
cadaverina

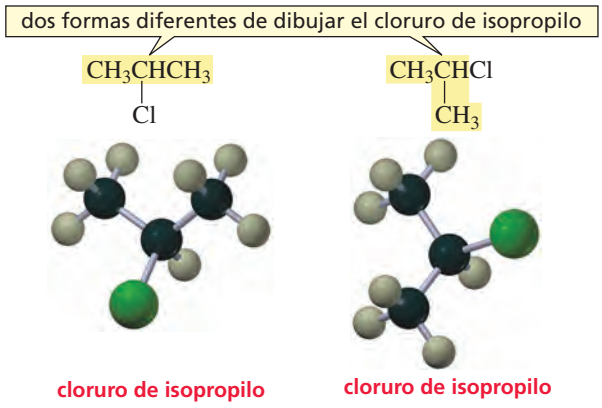
Hay dos grupos alquilo con tres átomos de carbono: el grupo propilo y el grupo isopropilo. El grupo propilo se obtiene cuando se arranca un hidrógeno de un *carbono primario* del propano. Un **carbono primario** es un carbono unido a un solo carbono. El grupo isopropilo se obtiene cuando se arranca un hidrógeno de un *carbono secundario* del propano. Un **carbono secundario** es un carbono unido a dos carbonos. Obsérvese que un grupo isopropilo tiene tres átomos de carbono ordenados en una unidad estructural iso, es decir, un carbono unido a un hidrógeno y a dos grupos CH_3.



cloruro de propilo

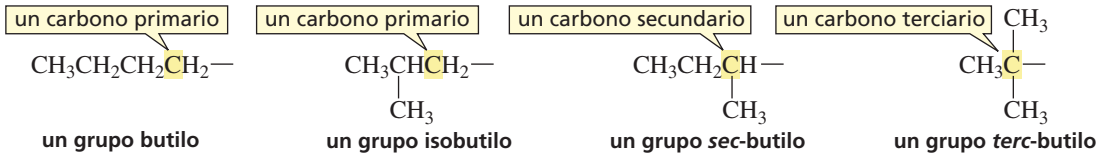
cloruro de isopropilo

Las estructuras moleculares se pueden dibujar de varias formas. Por ejemplo, el cloruro de isopropilo se representa a continuación de dos formas distintas. Ambas representaciones son el mismo compuesto. Aunque las representaciones en dos dimensiones puedan parecer diferentes (los grupos metilo están en extremos opuestos en una estructura y en ángulo recto en la otra), las dos estructuras son iguales porque el carbono es tetraédrico. Los cuatro grupos unidos a este carbono (un hidrógeno, un cloro, y dos grupos metilo) apuntan a los vértices de un tetraédro (página 21). Si se gira el modelo en tres dimensiones, un ángulo de 90° en el sentido de las agujas del reloj, puede verse que los dos modelos son idénticos.



Puede ser preciso construir los modelos de las dos representaciones del cloruro de isopropilo, para ver que los dos representan al mismo compuesto.

Hay cuatro grupos alquilo con cuatro átomos de carbono. Dos de ellos, el grupo butilo y el grupo isobutilo proceden de arrancar un hidrógeno de un carbono primario. El grupo *sec*-butilo procede de arrancar un hidrógeno de un carbono secundario (el prefijo *sec*- se abrevia, a veces, como *s*-, que procede de secundario). Por último, el grupo *terc*-butilo procede de arrancar un hidrógeno de un carbono terciario (el prefijo *terc*- se abrevia, a veces, como *t*-, y procede de terciario). Un **carbono terciario** es un carbono que está unido a otros tres carbonos. Obsérvese que el grupo isobutilo es el único con una unidad estructural iso.

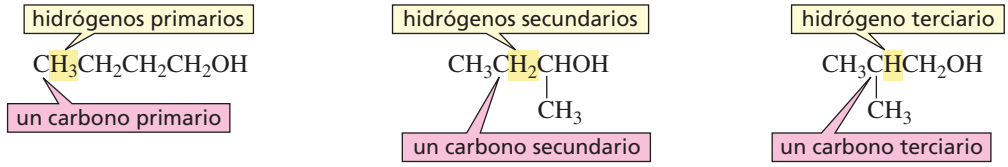


Un carbono primario está unido a un solo carbono, un carbono secundario está unido a dos carbonos, y un carbono terciario está unido a tres carbonos.

A veces, los nombres de los grupos alquilo de cadena lineal llevan el prefijo «*n*» de normal para resaltar que los carbonos forman una cadena sin ramificaciones. Si un nombre no tiene ningún prefijo, ni «*n*», ni «*iso*», ni «*sec*», ni «*terc*», se supone que los carbonos forman una cadena no ramificada.

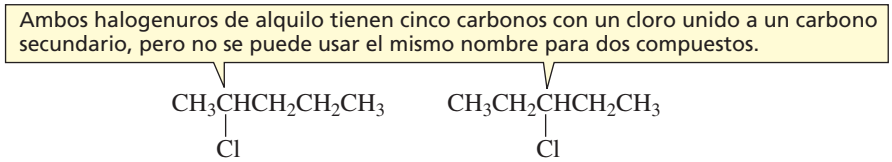
Como los carbonos, los hidrógenos de una molécula también pueden clasificarse de primarios, secundarios y terciarios. Un **hidrógeno primario** está unido a un carbono primario. Un **hidrógeno secundario** está unido a un carbono secundario, y un **hidrógeno terciario** está unido a un carbono terciario.

Un hidrógeno primario está unido a un carbono primario, un hidrógeno secundario está unido a un carbono secundario, y un hidrógeno terciario está unido a un carbono terciario.

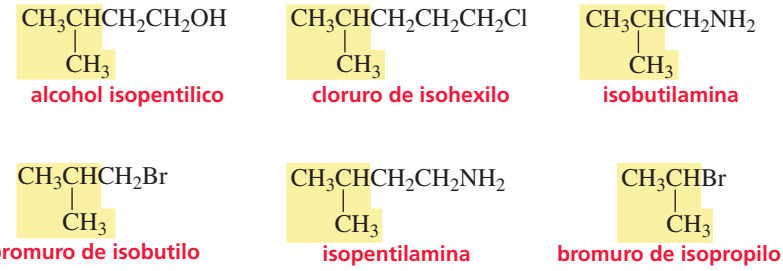


Cada nombre debe especificar un solo compuesto. El prefijo «*sec*» solo puede ser usado en los compuestos de *sec*-butilo. El nombre *sec*-pentilo no puede usarse porque el pentano tiene dos carbonos secundarios. Cuando se arranca un hidrógeno de uno de los dos carbonos secundarios se produce uno de los dos grupos alquilo posibles, dependiendo del hidrógeno que se arranque. Por tanto, el nombre de cloruro de *sec*-pentilo no sería específico de ninguno de los dos, es decir, no es un nombre correcto.

Un nombre debe especificar un solo compuesto.



En las siguientes estructuras puede comprobarse que siempre que se utiliza el prefijo «*iso*» la unidad estructural iso se encuentra en uno de los extremos de la molécula y cualquier otro grupo en el otro extremo.



Los nombres de los grupos alquilo son tan frecuentes que no hay más remedio que aprenderlos. Algunos de los más frecuentes se encuentran en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2 Nombres de los grupos alquilo más frecuentes

metilo	$CH_3—$	isobutilo	$CH_3CHCH_2—$ (CH3)	pentilo	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—$
etilo	$CH_3CH_2—$			isopentilo	$CH_3CHCH_2CH_2—$ (CH3)
propilo	$CH_3CH_2CH_2—$	*sec*-butilo	$CH_3CH_2CH—$ (CH3)		
isopropilo	$CH_3CH—$ (CH3)				
			(CH3)	hexilo	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2—$
butilo	$CH_3CH_2CH_2CH_2—$	*terc*-butilo	$CH_3C—$ (CH3, CH3)	isohexilo	$CH_3CHCH_2CH_2CH_2—$ (CH3)

PROBLEMA 4♦

Escriba las estructuras y el nombre de los cuatro isómeros constitucionales de la fórmula molecular C_4H_9Br.

PROBLEMA 5♦

Escriba las estructuras de cada uno de los siguientes compuestos:

a. alcohol isopropílico **b.** fluoruro de isopentilo **c.** yoduro de *sec*-butilo
d. alcohol *terc*-pentílico **e.** *terc*-butílamina **f.** bromuro de *n*-octilo

PROBLEMA 6♦

Asigne un nombre a los siguientes compuestos:

a. $CH_3OCH_2CH_3$

b. $CH_3NHCH_2CH_2CH_3$

c. $CH_3CH_2CHNH_2$ (CH3)

d. $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

e. CH_3CHCH_2Br (CH3)

f. CH_3CH_2CHCl (CH3)

PROBLEMA 7♦

Escriba las estructuras y los nombres sistemáticos de un compuesto de fórmula molecular C_5H_{12} que tiene,

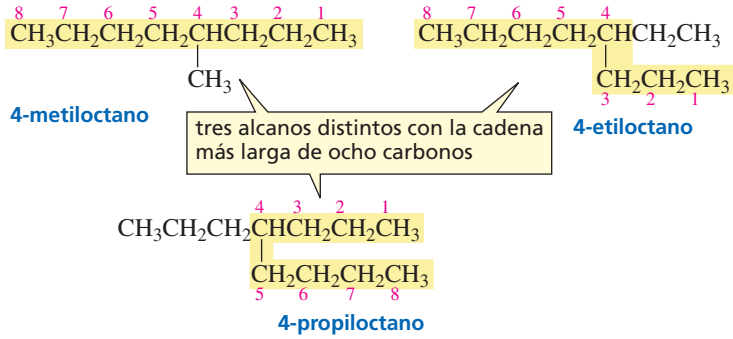
a. un carbono terciario **b.** ningún carbono secundario

3.2 NOMENCLATURA DE LOS ALCANOS

El nombre sistemático de los alcanos se obtiene con las siguientes reglas:

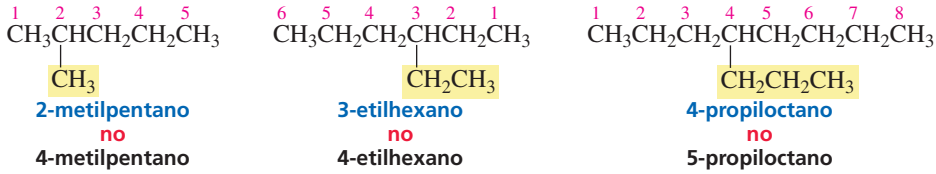
1. Primero se determina el número de átomos de carbono en la cadena más larga. Esta cadena se suele llamar **hidrocarburo principal**. El nombre del hidrocarburo con este número de átomos de carbono es el nombre principal. Un hidrocarburo con una cadena de ocho carbonos se llamaría *octano*. La cadena más larga no siempre está en la misma línea, hay que contar las distintas posibilidades para encontrar la cadena más larga.

Primero se cuenta el número de átomos de carbono en la cadena más larga.



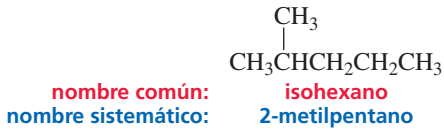
2. El nombre de cualquier sustituyente alquilo que cuelgue del hidrocarburo principal se coloca delante del nombre del hidrocarburo principal, junto con un número (localizador) que indica el carbono al que está unido el sustituyente alquilo. Los carbonos del hidrocarburo principal se numeran en la dirección que permita expresar la posición de los sustituyentes con los números más bajos posibles. El nombre del sustituyente y el nombre del hidrocarburo principal se juntan en una sola palabra, precedida de un guión (—) que conecta el localizador con el nombre.

Hay que numerar la cadena en la dirección en que los números de los sustituyentes resulten lo más bajos posible.



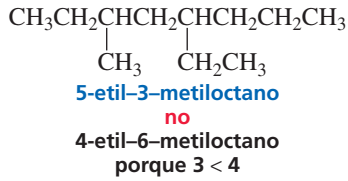
Solamente los nombres sistemáticos contienen números; los nombres comunes *nunca* contienen números.

Los números se usan solo en los nombres sistemáticos; nunca en los nombres comunes.

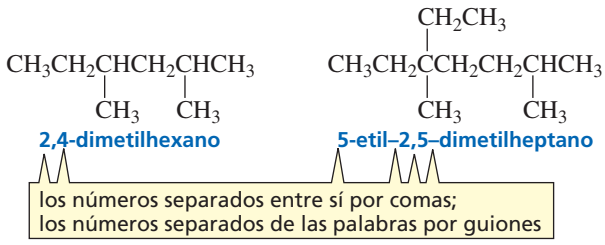


3. Si hay más de un sustituyente, la cadena se numera en la dirección en la que resulten los números localizadores más bajos posibles. Los sustituyentes se ordenan alfabéticamente, y cada uno precedido por su número localizador. En el siguiente ejemplo, el nombre correcto contiene un 3 como número más bajo, mientras que el nombre incorrecto contiene un 4 como número más bajo.

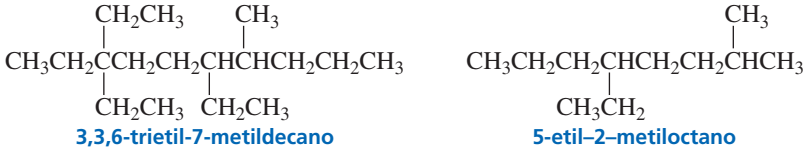
Los sustituyentes se ordenan alfabéticamente.



Si dos o más sustituyentes son iguales, se utilizan los prefijos «di», «tri», y «tetra» para indicar cuantos sustituyentes idénticos hay. Los números que indican la posición de los sustituyentes idénticos se ponen juntos, separados por comas, sin dejar espacio entre la coma y el número siguiente. En un nombre debe haber tantos números como sustituyentes haya. Los prefijos «di», «tri», «tetra», se ignoran cuando se alfabetizan los sustituyentes.

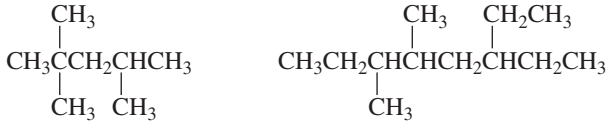


Números y palabras se separan con guiones: los números entre sí, se separan con comas.

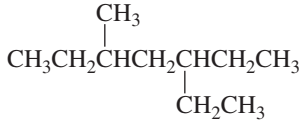


Los prefijos «di», «tri», y «tetra», «sec» y «terc» se ignoran al alfabetizar los sustituyentes.

4. Si al numerar la cadena se obtiene el mismo número más bajo en ambas direcciones, la cadena se numera en la dirección en la que resulten el localizador más bajo para el siguiente sustituyente.



5. Si los números que resultan en ambas direcciones son iguales, el primer grupo de la lista recibe el número más bajo.



Solo si se obtiene el mismo conjunto de números en ambas direcciones, el primer grupo de la lista se queda con el número más bajo.

Estas reglas permiten nombrar miles de alcanos, y posteriormente se darán a conocer las reglas adicionales necesarias para nombrar otros tipos de compuestos. Pero también hay que aprender nombres comunes porque están tan arraigados en el vocabulario de los químicos que aparecen constantemente en las conversaciones científicas, orales y escritas.

¿Cómo se determina el índice octano de la gasolina?

Los motores de gasolina funcionan produciendo una serie sincronizada de explosiones controladas. La mezcla combustible-aire entra en los cilindros, es comprimida y la ignición se provoca por medio de las bujías. Cuando el combustible es demasiado fácil de inflamar, el propio calor de compresión puede inflamar la mezcla antes que la chispa salga de las bujías. En este caso puede oírse un cierto ruido o detonación característica del motor.

Mejorando la calidad del combustible, este ruido deja de oírse. Esa calidad del combustible se indica por el llamado índice octano de la gasolina. Los hidrocarburos de cadena lineal tienen bajos índices octano y son peores combustibles. El heptano, por ejemplo, tiene un índice octano asignado de 0, porque produce muchas detonaciones del motor. Los alcanos ramificados tienen más hidrógenos unidos a carbonos primarios, y estos enlaces requieren más energía para romperse y por consiguiente, retardan la ignición del combustible, reduciendo las detonaciones. Por ejemplo, el 2,2,4-trimetilpentano no produce detonación alguna y se le ha asignado arbitrariamente el índice octano de 100.

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
heptano
índice octano = 0

$CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$
2,2,4-trimetilpentano
índice octano = 100

El índice octano de una gasolina se determina comparando sus detonaciones con las detonaciones de mezclas de heptano y 2,2,4-trimetilpentano. El índice octano asignado a una gasolina es igual al porcentaje de 2,2,4-trimetilpentano en la mezcla que detonaba igual que ella. Es decir, una gasolina de índice octano 91, detona igual que una mezcla de 91 % de 2,2,4-trimetilpentano y 9 % de heptano. El término índice octano procede del 2,2,4-trimetilpentano que tiene ocho carbonos. Como hay diferentes métodos para determinar el índice octano, la gasolina en Canada y en USA puede tener un índice octano 4 o 5 unidades menor que la misma gasolina en Europa o Australia.

PROBLEMA 8♦ Resuelto

Dibuje la estructura de cada uno de los siguientes compuestos:

a. 2,2-dimetil-4-propiloctano
b. 2,3-dimetilhexano
c. 2,4,5-trimetilheptano
d. 3,6-dietil-3,6-dimetilnonano

Solución a 8a El hidrocarburo principal es el octano, por lo que la cadena más larga tiene ocho carbonos. Dibuje el esqueleto y numere los carbonos

$\overset{1}{C}-\overset{2}{C}-\overset{3}{C}-\overset{4}{C}-\overset{5}{C}-\overset{6}{C}-\overset{7}{C}-\overset{8}{C}$

Se colocan los sutituyentes (dos grupos metilo y uno propilo) en sus respectivos carbonos.

$C-C(CH_3)-C-C(CH_2CH_2CH_3)-C-C-C-C$

Se añaden los hidrógenos necesarios para que cada carbono esté unido a cuatro átomos.

$CH_3-C(CH_3)_2-CH_2-CH(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$

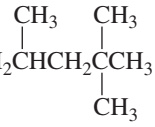
PROBLEMA 9 Resuelto

a. Dibuje los 18 isómeros constitucionales con fórmula molecular C_8H_{18}.
b. Escriba el nombre sistemático de cada isómero.
c. ¿Cuántos isómeros tienen nombre común?
d. ¿Qué isómeros contienen un grupo isopropilo?
e. ¿Qué isómeros contienen un grupo *sec*-butilo?
f. ¿Qué isómeros contienen un grupo *terc*-butilo?

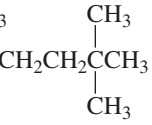
Solución a 9a Se empieza con el isómero que tiene ocho carbonos en la cadena principal. Después se dibujan los isómeros que tienen siete carbonos en la cadena principal y un grupo metilo. A continuación se dibujan los isómeros que tienen seis carbonos en la cadena principal y dos grupos metilo o un grupo etilo. Después se dibujan los isómeros que tienen cinco carbonos en la cadena principal y tres grupos metilo o un grupo etilo y un metilo. Finalmente, se dibuja una cadena con cuatro carbonos y cuatro grupos metilo. (Las respuestas al problema **b** dirán si se han dibujado estructuras duplicadas, porque si dos estructuras tienen el mismo nombre sistemático, es que representan el mismo compuesto.)

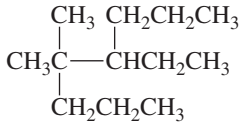
PROBLEMA 10♦

¿Cuál es el nombre sistemático de cada compuesto?

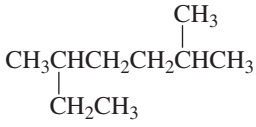
a. 

b. $CH_3CH_2C(CH_3)_3$

c. 

d. 

e. $CH_3CH_2C(CH_2CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$

f. 

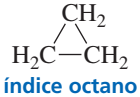
PROBLEMA 11♦

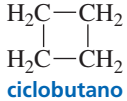
Dibuje la estructura e indique el nombre sistemático de un compuesto de fórmula molecular C_5H_{12} que tiene

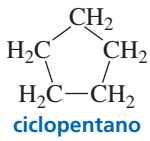
a. solamente hidrógenos primarios y secundarios
b. solamente hidrógenos primarios
c. un hidrógeno terciario
d. dos hidrógenos secundarios

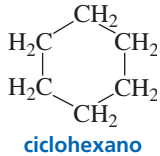
3.3 NOMENCLATURA DE LOS CICLOALCANOS. ESQUELETO ESTRUCTURAL

Los **cicloalcanos** son alcanos con sus carbonos formando un anillo. Debido al anillo, los cicloalcanos tienen dos hidrógenos menos que el correspondiente alcano alicíclico (no cíclico) con el mismo número de átomos de carbono. Esto significa que la fórmula general de un cicloalcano es C_nH_{2n}. Los cicloalcanos se nombran añadiendo el prefijo «ciclo» al nombre del alcano que tiene el mismo número de átomos que el anillo.


índice octano


ciclobutano


ciclopentano

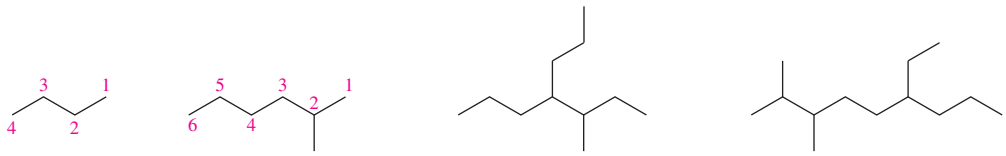

ciclohexano

Los cicloalcanos casi siempre se escriben como **esqueletos estructurales**. Un esqueleto estructural muestra los enlaces carbono-carbono como líneas, pero no se dibujan los carbonos ni los hidrógenos unidos a ellos. Cada vértice del esqueleto representa un

carbono, y cada carbono se supone unido a un número adecuado de hidrógenos para completar cuatro enlaces por cada carbono.

ciclopropano ciclobutano ciclopentano ciclohexano

Las moléculas alicíclicas también se pueden representar de esta manera. En los esqueletos estructurales de moléculas alicíclicas las cadenas de carbono se representan por líneas en zigzag, donde cada vértice representa un carbono y que hay un carbono al comienzo y final de la línea quebrada.



butano 2-metilhexano 3-metil-4–propilheptano 6-etil–2,3–dimetilnonano

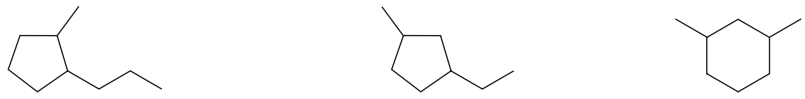
Las reglas para nombrar los cicloalcanos recuerdan las de los alcanos:

1. En un cicloalcano con un sustituyente alquilo, el anillo es el hidrocarburo principal. *No se necesita número de posición de un solo sustituyente en el anillo.*

Si solo hay un sustituyente en el anillo, no se asigna número de posición al sustituyente.

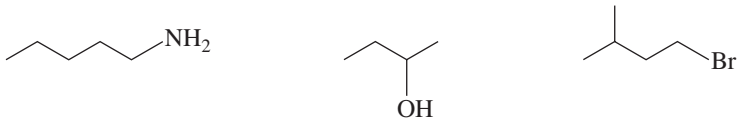
metilciclopentano etilciclohexano

2. Si en el anillo hay dos sustituyentes, se ordenan alfabéticamente, y el número 1 se asigna al sustituyente que se nombra primero.



1-metil–2–propilciclopentano 1-etil–3–metilciclopentano 1,3-dimetilciclohexano

También se pueden dibujar esqueletos estructurales para otros compuestos. Hay que mostrar claramente los átomos distintos al carbono e hidrógeno, así como los hidrógenos unidos a átomos que no son de carbono.

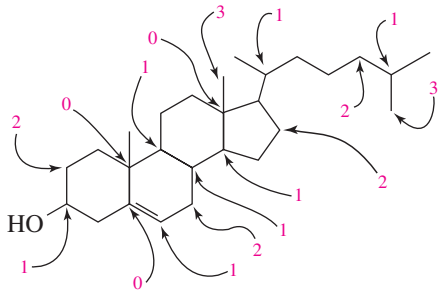


pentilamina balcohol *sec*-butílico bromuro de isopentilo

ESTRATEGÍA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Interpretación de un esqueleto estructural

¿Cuántos hidrógenos están unidos a cada uno de los carbonos indicados en el colesterol?



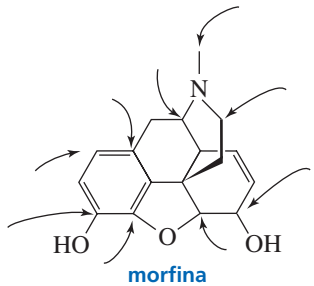
colesterol

Ninguno de los carbonos de este compuesto tiene carga, por lo que todos ellos tienen que estar unidos a cuatro átomos. Por lo tanto, los carbonos que solo muestran un enlace, deben estar unidos a tres hidrógenos que no se muestran; si un carbono muestra dos enlaces, debe estar unido a dos hidrógenos, y así sucesivamente. Se pueden comprobar las respuestas (en rojo) para ver si es así.

Ahora se puede utilizar esta estrategia para resolver el Problema 12.

PROBLEMA 12

¿Cuántos hidrógenos están unidos a cada uno de los carbonos indicados en la morfina?



morfina

PROBLEMA 13♦

a. $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$

b. $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

c. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

d. $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_3$

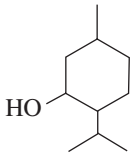
e. $CH_3CH_2NHCH_2CH_2CH_3$

f. $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$

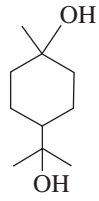
Las estructuras condensadas muestran los átomos pero solo algunos (o ninguno) enlaces, mientras que los esqueletos estructurales muestran todos los enlaces pero solo muestran algunos (o ninguno) de los átomos.

PROBLEMA 14♦

La fórmula molecular del alcohol etílico (CH_3CH_2OH) es C_2H_5O. ¿Cuál es la fórmula molecular de los siguientes compuestos?



mentol
se encuentra en el aceite esencial de menta



hidrato de terpina
constituyente de antitusígenos

PROBLEMA 15

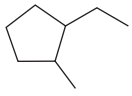
Dibuje los esqueletos estructurales y las estructuras condensadas de los siguientes compuestos:

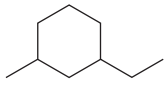
a. 3,4-dietil-2-metilheptano

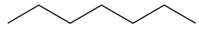
b. 2,2,5-trimetilhexano

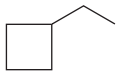
PROBLEMA 16♦

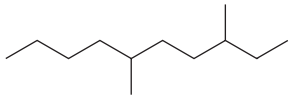
¿Cuál es el nombre sistemático de cada compuesto?

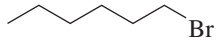
a. 

c. 

e. 

b. 

d. 

f. 

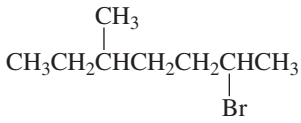
3.4 NOMENCLATURA DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO

Un **halogenuro de alquilo** es un compuesto, que resulta de la sustitución de un hidrógeno en un alcano, por un halógeno. Los pares solitarios del halógeno no se representan salvo que interese resaltar alguna propiedad de este átomo.

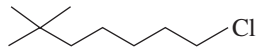
El nombre común de los halogenuros de alquilo se forma con el nombre del halogenuro seguido del nombre del grupo alquilo. El nombre del halogenuro se forma con el nombre del halógeno terminado en «uro» (fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro).

	CH_3Cl	CH_3CH_2F	$CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{C}}HI$	$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{C}}HBr$
nombre común:	cloruro de metilo	fluoruro de etilo	yoduro de isopropilo	bromuro de *sec*–butilo
nombre sistemático:	clorometano	fluoroetano	2-yodopropano	2-bromobutano

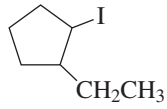
En el sistema IUPAC, los halogenuros de alquilo se nombran como alcanos sustituidos (nombres en azul). Los nombres de los halógenos se terminan en «o» (fluoro). Obsérvese que aunque un compuesto pueda tener más de un nombre, un nombre debe especificar solo un compuesto.



2-bromo-5-metilheptano



1-cloro-6,6-dimetilcicloheptano

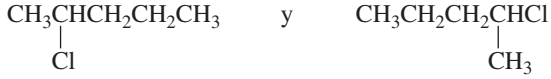


1-etil-2-yodociclopentano

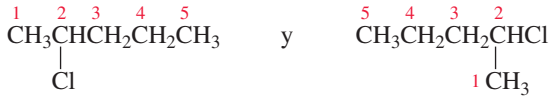
ESTRATEGÍA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Dibujo de estructuras de lewis

Las siguientes estructuras, ¿pueden representar el mismo o diferentes compuestos?



La forma más fácil de saberlo es escribir los nombres sistemáticos de los dos compuestos. Si tienen el mismo nombre sistemático, es que son el mismo compuesto, si el nombre sistemático es diferente, es que son dos compuestos distintos. Ambas estructuras se llaman 2-cloropentano, por lo que son el mismo compuesto.



2-cloropentano y 2-cloropentano

Ahora puede abordarse el problema 17.

CH_3F
fluoruro de metilo

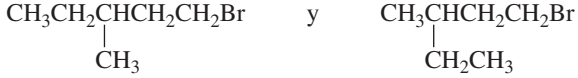
CH_3Cl
cloruro de metilo

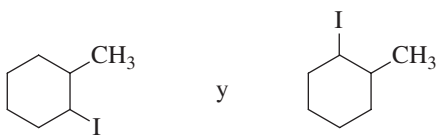
CH_3Br
bromuro de metilo

CH_3I
yoduro de metilo

PROBLEMA 17♦

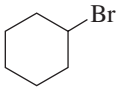
Las siguientes estructuras, ¿pueden representar el mismo o diferentes compuestos?

a. 

b. 

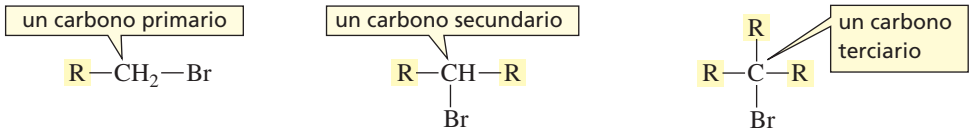
PROBLEMA 18♦

Escriba dos nombres para cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo.

a. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **b.**  **c.** $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2Cl$ **d.**

3.5 CLASIFICACIÓN DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO, ALCOHOLES Y AMINAS

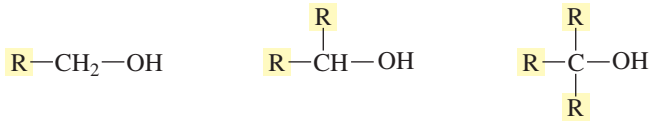
Los **halogenuros de alquilo** se clasifican en *primarios*, *secundarios* y *terciarios*, según el carbono al que está unido el halógeno. Los **halogenuros de alquilo primarios** tienen el halógeno unido a un carbono primario, los **halogenuros de alquilo secundarios** tienen el halógeno unido a un carbono secundario, y los **halogenuros de alquilo terciarios** tienen el halógeno unido a un carbono terciario.



un halogenuro de alquilo primario | **un halogenuro de alquilo secundario** | **un halogenuro de alquilo terciario**

El número de grupos alquilo unidos al carbono donde está unido el halógeno, determina si el halogenuro de alquilo es primario, secundario o terciario.

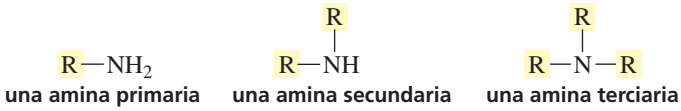
Los alcoholes se clasifican de la misma manera.



un alcohol primario | **un alcohol secundario** | **un alcohol terciario**

El número de grupos alquilo unidos al carbono donde está unido el grupo OH, determina si el alcohol es primario, secundario o terciario.

Hay aminas *primarias*, *secundarias* y *terciarias*, pero en el caso de las aminas, estos términos tienen diferente significado. La clasificación se refiere a cuántos grupos alquilo están unidos a un átomo de nitrógeno. Las **aminas primarias** tienen un solo sustituyente alquilo unido al nitrógeno, las **aminas secundarias** tienen dos, y las **aminas terciarias**, tres. El nombre común de una amina es el de todos los grupos alquilo en orden alfabético, seguido de la palabra «amina».



una amina primaria | **una amina secundaria** | **una amina terciaria**

El número de grupos alquilo unidos al nitrógeno, determina si la amina es primaria, secundaria o terciaria.

Las nitrosaminas y el cancer

En 1962 se produjo un caso de envenenamiento de ovejas en Noruega, alimentadas con harina de pescado tratada con nitritos. Este incidente llamó la atención inmediatamente acerca de los alimentos humanos tratados con nitritos, porque el nitrito de sodio ($NaNO_2$) puede reaccionar con las aminas secundarias naturales que están en los alimentos para dar nitrosaminas ($R_2NN{=}O$) que es sabido, son cancerígenas. Los pescados ahumados, las carnes curadas y la cerveza contienen nitrosaminas. También pueden estar en algunos quesos que son tratados con nitrito de sodio, y el queso es rico en aminas secundarias. Cuando un grupo de consumidores pidió a la Food and Drug Administration (Agencia de Alimentos y Medicamentos) de Estados Unidos, prohibir el nitrito de sodio como conservante, hubo una fuerte oposición por parte de las industrias cárnicas.

Después de muchas investigaciones, no se ha podido demostrar que pequeñas cantidades de nitrosaminas presentes en los alimentos puedan ser peligrosas para nuestra salud. Hasta que esta pregunta pueda ser contestada, va a ser difícil evitar el nitrito de sodio en nuestra dieta. Mientras tanto, es preocupante saber que Japón tiene uno de los más altos índices de cáncer gástrico y también una de las mayores ingestas de nitrito de sodio. Por otra parte, es bueno saber que recientemente se ha disminuido considerablemente la concentración de nitrosaminas en el tocino por la adición de ácido ascórbico que es un inhibidor de nitrosaminas. También se han hecho mejoras en el proceso de fabricación de la malta, para reducir el nivel de nitrosaminas en la cerveza. El nitrito de sodio tiene una misión más importante: hay evidencias de que nos protege frente al botulismo, que es un tipo de envenenamiento muy peligroso de los alimentos.

PROBLEMA 19♦

Indique si los siguientes compuestos son primarios, secundarios o terciarios.

a. $CH_3-C(CH_3)_2-Br$ **b.** $CH_3-C(CH_3)_2-OH$ **c.** $CH_3-C(CH_3)_2-NH_2$

PROBLEMA 20♦

Escriba el nombre de las siguientes aminas e indique si son primarias, secundarias o terciarias.

a. $CH_3NHCH_2CH_2CH_3$ **c.** $CH_3CH_2NHCH_2CH_3$

b. $CH_3N(CH_3)CH_3$ **d.** $CH_3N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$

PROBLEMA 21

Escriba la estructura y el nombre sistemático de las partes **a**, **b** y **c** sustituyendo un hidrógeno por un cloro en el metilciclohexano.

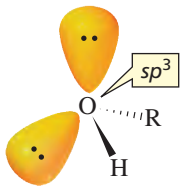
a. un halogenuro de alquilo primario **b**. un halogenuro de alquilo terciario
c. un halogenuro de alquilo secundario

3.6 ESTRUCTURA DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO, ALCOHOLES, ÉTERES Y AMINAS

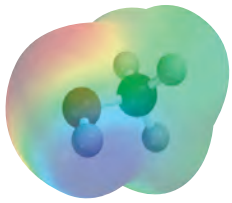
Las familias de compuestos estudiados en este capítulo tienen semejanzas estructurales con los compuestos más simples estudiados en el Capítulo 1. Comencemos por los halogenuros de alquilo y su semejanza con los alcanos. Ambos tienen la misma geometría con la única diferencia en el enlace C—X del haluro de alquilo (donde X es el halógeno) que remplaza al enlace C—H del alcano (Sección 1.7).

El enlace C—X del halogenuro de alquilo se forma por el solapamiento de un orbital sp^3 del carbono con un orbital sp^3 del halógeno. El flúor utiliza su orbital $2sp^3$ para unirse con un orbital $2sp^3$ del carbono, el cloro utiliza su orbital $3sp^3$, el bromo utiliza el $4sp^3$, y el yodo el $5sp^3$. Por tanto, el enlace C—X es cada vez más largo y débil a medida que el tamaño del halógeno aumenta, porque la densidad electrónica disminuye cuando crece el volumen. Obsérvese que esta tendencia es la misma que se ha visto para el enlace H—X de los haluros de hidrógeno en la Tabla 1.6 de la página 32.

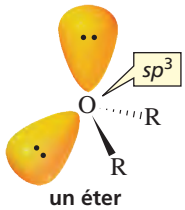
Consideremos la geometría del oxígeno en un alcohol; es la misma que la geometría del oxígeno en el agua (Sección 1.12). De hecho, una molécula de alcohol puede considerarse estructuralmente como una molécula de agua con un grupo alquilo en el lugar de uno de los hidrógenos. El oxígeno en un alcohol tiene hibridación sp^3, igual que en el agua. De los cuatro orbitales sp^3 del oxígeno uno se solapa con el orbital sp^3 del carbono, otro con orbital *s* del hidrógeno y los otros dos quedan como pares solitarios.



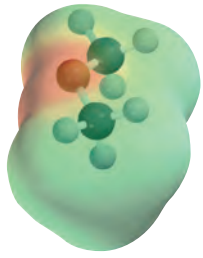
un alcohol


mapa de potencial electrostático del alcohol metílico

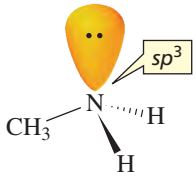
El oxígeno de un éter tiene también la misma geometría que el oxígeno en el agua. Una molécula de éter puede ser considerada como una molécula de agua con dos grupos alquilo en el lugar de sus hidrógenos.



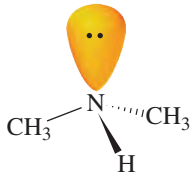
un éter


mapa de potencial electrostático del dimetiléter

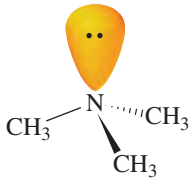
El nitrógeno en una amina tiene la misma geometría que el nitrógeno en el amoníaco (Sección 1.11). El nitrógeno en el amoníaco tiene hibridación sp^3, con uno, dos o tres de sus hidrógenos sustituidos por grupos alquilo. Se debe recordar que el número de sustituyentes alquilo determina que la amina sea primaria, secundaria o terciaria (Sección 3.5).



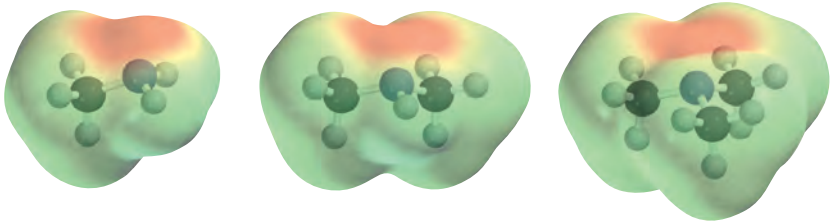
metilamina
una amina primaria



dimetilamina
una amina secundaria



trimetilamina
una amina terciaria



PROBLEMA 22♦

¿Cuál será el ángulo aproximado de los siguientes ángulos de enlace? (Véanse las Secciones 1.11 y 1.12)

a. el ángulo de enlace C—O—C en un éter
b. el ángulo de enlace C—N—C en una amina secundaria
c. el ángulo de enlace C—O—H en un alcohol

3.7 INTERACCIONES NO COVALENTES

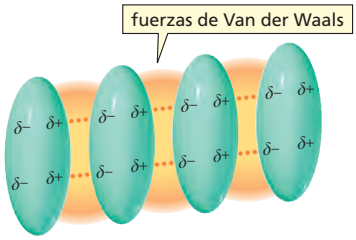
Las interacciones no covalentes son todas aquellas que son más débiles que un enlace covalente, pero que pueden existir entre las moléculas y afectar a las propiedades físicas de los compuestos orgánicos. Se estudiaran la interacciones: fuerzas de Van der Waals, interacciones dipolo-dipolo y los enlaces de hidrógeno.

Puntos de ebullición

El **punto de ebullición (pb)** de un compuesto es la temperatura a la que su forma líquida pasa a gas (se vaporiza) a la presión atmosférica. Para vaporizar el compuesto, hay que vencer las fuerzas individuales que mantienen unida una molécula a las otras en el estado líquido. Por lo tanto, el punto de ebullición de un compuesto depende de la intensidad de las fuerzas de atracción entre las moléculas individualmente. Si las moléculas se mantienen unidas por fuerzas muy intensas, se necesitará mucha energía para ir separándolas individualmente, y el compuesto tendrá un punto de ebullición alto. Por el contrario, si las moléculas se mantienen unidas por fuerzas débiles, se necesitará poca energía para separarlas y el compuesto tendrá un punto de ebullición bajo.

Fuerzas de Van der Waals

Los alcanos solo tienen carbonos e hidrógenos. Como sus electronegatividades son similares, los enlaces de los alcanos son apolares, es decir, no tienen cargas parciales significativas a uno y otro lado. Por ello, los alcanos son moléculas no polares, neutras y las fuerzas de atracción entre ellas son muy débiles. La naturaleza apolar de los alcanos les da el aspecto aceitoso que tienen.



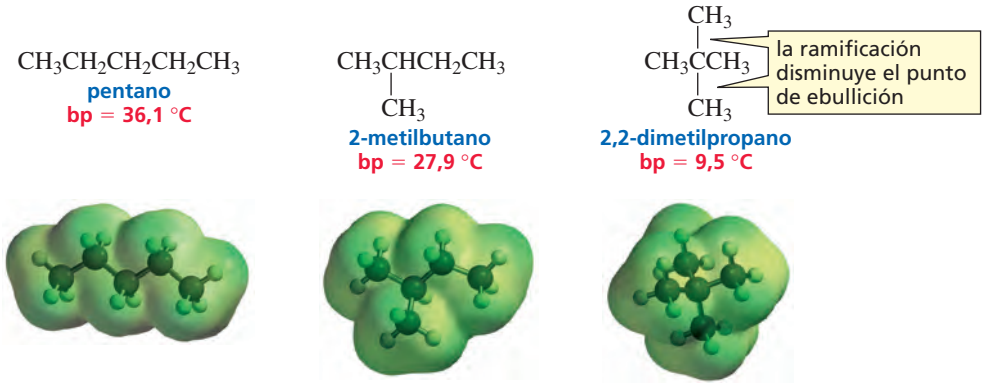
▲ Figura 3.1
Las fuerzas de Van der Waals son interacciones dipolo inducido-dipolo inducido; son las fuerzas más débiles de todas las fuerzas atractivas.

Sin embargo, la neutralidad es solo el valor medio de la distribución de cargas sobre la molécula de alcano. Los electrones están en continuo movimiento y en cada instante, la densidad electrónica de un lado de la molécula puede ser ligeramente mayor que la del otro lado, haciendo que la molécula sea temporalmente un dipolo. Se recuerda que las moléculas con dipolo tienen un extremo negativo y otro positivo (Sección 1.3).

Un dipolo temporal en una molécula puede inducir un dipolo temporal en la molécula vecina. Como resultado, el lado negativo (temporal) de una molécula cae junto al lado positivo (temporal) de otra, como muestra la Figura 3.1. Como los dipolos en las moléculas son inducidos, las interacciones entre moléculas se llaman **interacciones dipolo inducido-dipolo inducido.** Las moléculas de un alcano se mantienen unidas por estas interacciones dipolo inducido-dipolo inducido, que se conocen como **fuerzas de Van der Waals**. Las fuerzas de Van der Waals son las más débiles de las fuerzas atractivas.

La magnitud de las fuerzas de Van der Waals que mantienen juntas las moléculas de un alcano depende del área de contacto entre las moléculas. Cuanto mayor es el área de contacto, más fuertes son las fuerzas de Van der Waals y mayor es la cantidad de energía necesaria para vencerlas. Observando los puntos de ebullición de los alcanos en la Tabla 3.1, puede verse que los puntos de ebullición aumentan cuando aumenta la masa molecular, porque cada grupo metileno (CH_2) adicional aumenta el área de contacto de las moléculas. Los cuatro alcanos más ligeros tienen puntos de ebullición por debajo de la temperatura ambiente, y por ello son gases a temperatura ambiente.

La ramificación del alcano disminuye el punto de ebullición del compuesto porque se reduce el área de contacto. Por ejemplo, la molécula del pentano *no ramificado* es como un cigarro, mientras que la del 2,2-dimetilpropano, *ramificado*, es como una pelota de tenis; este es el efecto de la ramificación de la cadena, decrece el área de contacto entre las moléculas. Por tanto, si dos alcanos tienen la misma masa molecular, el que tenga más ramificación en la cadena, tendrá menor punto de ebullición.

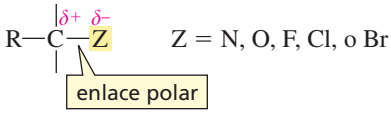


PROBLEMA 23♦

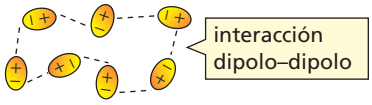
¿Cuál es el alcano de cadena lineal más pequeño que es líquido a temperatura ambiente (alrededor de 25°C)?

Interacciones dipolo-dipolo

Los puntos de ebullición de la serie de éteres, haluros de alquilo, alcoholes, o aminas también aumentan con la masa molecular, porque aumentan las fuerzas de Van der Waals. Los puntos de ebullición de estos compuestos, sin embargo, también están afectados por la polaridad del enlace C-Z. Hay que recordar que el enlace C-Z es polar porque el nitrógeno, el oxígeno y los halógenos son más electronegativos que el carbono al que están unidos (Sección 1.3).



Las moléculas con enlaces polares se atraen unas a otras porque se pueden alinear de forma que el extremo positivo de una molécula sea adyacente al extremo negativo de otra. Estas fuerzas atractivas electrostáticas se llaman **interacciones dipolo-dipolo**, y son más fuertes que las de Van der Waals, pero no tan fuertes como un enlace iónico o covalente.



Los éteres tienen, por lo general, puntos de ebullición más altos que los alcanos de similar masa molecular porque, para llevar un éter a ebullición, han de superarse las fuerzas de Van der Waals y las interacciones dipolo-dipolo (Tabla 3.3).

El punto de ebullición de un compuesto depende de la intensidad de las atracciones entre sus moléculas

Tabla 3.3 Puntos de ebullición (°C)

Alcanos	Éteres	Alcoholes	Aminos
$CH_3CH_2CH_3$	CH_3OCH_3	CH_3CH_2OH	$CH_3CH_2NH_2$
−42,1	−23.,7	78	16,6
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	$CH_3OCH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2OH$	$CH_3CH_2CH_2NH_2$
−0,5	10,8	97,4	47,8

Para vaporizar un haluro de alquilo, hay que superar tanto las fuerzas de Van der Waals como las interacciones dipolo-dipolo. Cuando el átomo de halógeno aumenta su tamaño, el tamaño de su nube electrónica también aumenta, y cuanto mayor es la nube electrónica, más fuerte son las fuerzas de Van der Waals. Por consiguiente, un fluoruro de alquilo tiene un punto de ebullición menor que un cloruro de alquilo con el mismo grupo alquilo. Por la misma razón, los cloruros de alquilo tienen puntos de ebullición menores que sus análogos bromuros de alquilo que, a su vez, tienen menores puntos de ebullición que sus análogos yoduros de alquilo (Tabla 3.4).

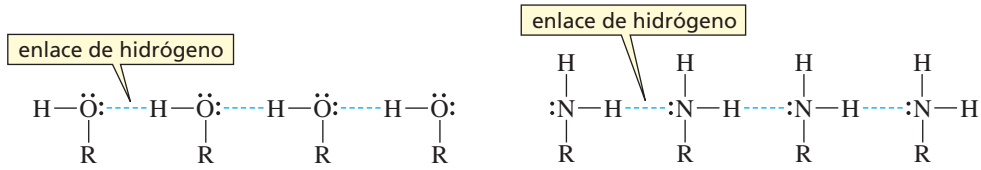
Tabla 3.4 Puntos de ebullición de alcanos y halogenuros de alquilo (°C)

	—Y	H	F	Cl	Br	I
CH_3—Y		−167,7	−78,4	−24,2	3,6	42,4
CH_3CH_2—Y		−88,6	−37,7	12,3	38,4	72,3
$CH_3CH_2CH_2$—Y		−42,1	−2,5	46,6	71,0	102,5
$CH_3CH_2CH_2CH_2$—Y		−0,5	32,5	78,4	101,6	130,5
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$—Y		36,1	62,8	107,8	129,6	157,0

Enlaces de hidrógeno

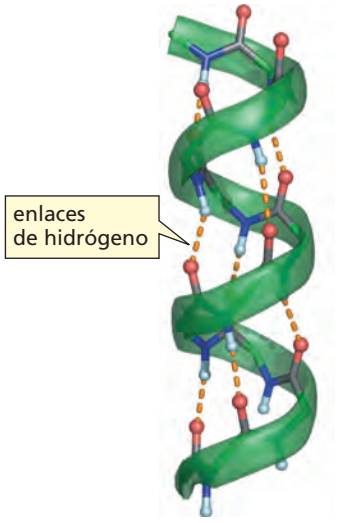
Los alcoholes tienen puntos de ebullición más altos que los éteres de similar masa molecular (Tabla 3.3) porque, además de las fuerzas de Van der Waals y de las interacciones dipolo-dipolo del enlace polar C-O, los alcoholes pueden formar **enlaces de hidrógeno**. Un enlace de hidrógeno es una interacción especial, tipo dipolo-dipolo que ocurre entre un hidrógeno que está unido a un oxígeno, nitrógeno o flúor y el par solitario de otra molécula.

Los enlaces de hidrógeno son más fuertes que otras interacciones dipolo-dipolo, que a su vez, son más fuertes que las fuerzas de Van der Waals.

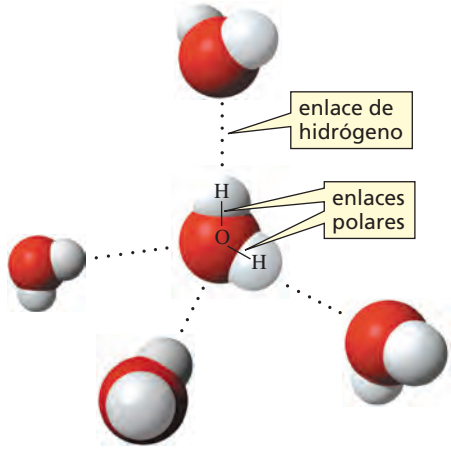


El enlace de hidrógeno es más fuerte que las interacciones dipolo-dipolo. La energía extra necesaria para romper los enlaces de hidrógeno es la explicación de los altos puntos de ebullición de los alcoholes comparados con los éteres de similar masa molecular.

El punto de ebullición del agua ilustra muy bien el efecto de los enlaces de hidrógeno sobre los puntos de ebullición. El agua tiene una masa molecular de 18 y un punto de ebullición de 100 °C . El alcano más parecido es el metano con masa molecular 16 y punto de ebullición de −167,7 °C.

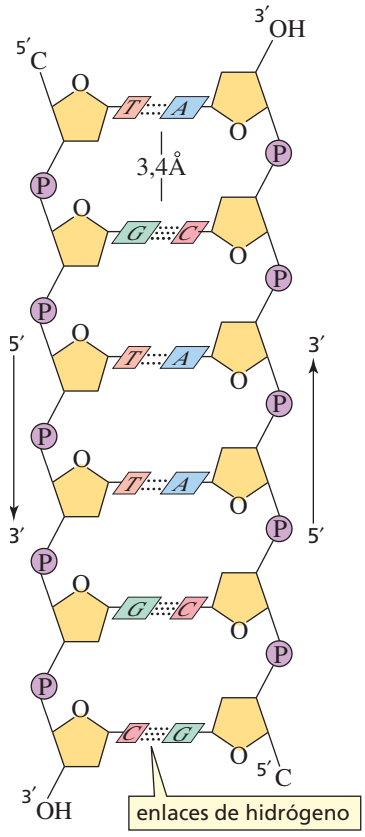


▲ Figura 3.2
Los enlaces de hidrógeno mantienen los segmentos de una proteína en su estructura helicoidal. Obsérvese que cada enlace de hidrógeno se forma entre un par solitario del oxígeno (rojo) y un hidrógeno (blanco) que está unido a un nitrógeno (azul).



Las aminas primarias y secundarias también forman enlaces de hidrógeno, por eso las aminas tienen puntos de ebullición más altos que los éteres con similar masa molecular. El nitrógeno no es tan electronegativo como el oxígeno, y por ello, los enlaces de hidrógeno entre moléculas de aminas son más débiles que los enlaces de hidrógeno entre moléculas de alcohol. Una amina tiene un punto de ebullición más bajo que un alcohol con similar masa molecular (Tabla 3.3).

Los enlaces de hidrógeno juegan un papel crucial en biología manteniendo las cadenas de proteína en su correcta forma tridimensional (Figura 3.2), y haciendo posible que el ADN se copie con toda la información hereditaria (Figura 3.3). Estos aspectos se estudiarán detalladamente en el Capítulo 20.



▲ Figura 3.3

El ADN tiene dos hebras que discurren en direcciones opuestas. Los fosfatos (P) y los azúcares (anillos de cinco átomos) están en la parte exterior, y las bases (A, G, T y C) en la parte interior. Las dos hebras se mantienen unidas por enlaces de hidrógeno entre las bases. La base A se empareja siempre con T (con dos enlaces de hidrógeno) y G se empareja siempre con C (con tres enlaces de hidrógeno). Las estructuras de las bases que forman los enlaces de hidrógeno se muestran en la página 627.

PROBLEMA 24♦

a. ¿Qué enlace es más largo, un enlace de hidrógeno O-H, o un enlace covalente O-H?
b. ¿Cuál es más fuerte?

ESTRATEGÍA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Predicción de enlaces de hidrógeno

a. ¿Cuál de las siguientes moléculas formará enlaces de hidrógeno entre sus moléculas?

1. $CH_3CH_2CH_2OH$ **2.** $CH_3CH_2CH_2F$ **3.** $CH_3OCH_2CH_3$

b. ¿Cuál formará enlaces de hidrógeno con un disolvente como el etanol?

Para resolver este tipo de cuestiones, se debe de empezar por identificar los tipos de compuestos que harán lo que se está preguntando.

a. Un enlace de hidrógeno se forma cuando un hidrógeno unido a un O, N, F, de una molécula interacciona con un par de electrones solitarios de un O, N, F, de otra molécula. Para que un compuesto forme enlaces de hidrógeno consigo mismo, debe tener un hidrógeno unido a un O, N, F. Solamente el compuesto **1** será capaz de formar enlaces de hidrógeno consigo mismo.
b. El etanol tiene un H unido a un O, por lo que es capaz de formar enlaces de hidrógeno con un compuesto que tenga un par solitario de un O, N o F. Los tres componentes serán capaces de formar enlaces de hidrógeno con el etanol.

Ahora, con esta misma estrategia se puede resolver el Problema 25.

PROBLEMA 25♦

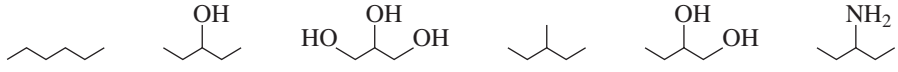
a. ¿Cuál de las siguientes moléculas formará enlaces de hidrógeno entre sus moléculas?

1. $CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$ **3.** $CH_3CH_2CH_2CH_2Br$ **5.** $CH_3CH_2CH_2COOH$
2. $CH_3CH_2N(CH_3)_2$ **4.** $CH_3CH_2CH_2NHCH_3$ **6.** $CH_3CH_2CH_2CH_2F$

b. ¿Cuál formará enlaces de hidrógeno con un disolvente como el etanol?

PROBLEMA 26♦

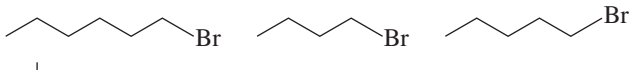
Ordene de mayor a menor punto de ebullición los siguientes compuestos:



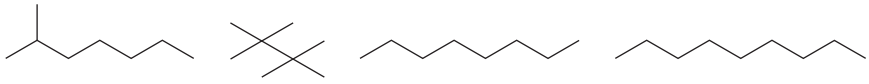
PROBLEMA 27

Ordene los compuestos de cada serie de mayor a menor punto de ebullición:

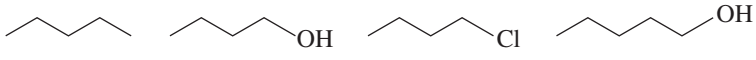
a.



b.



c.

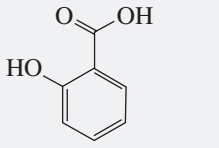


Medicamentos unidos a sus receptores

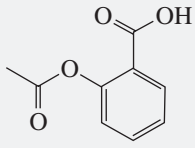
Muchos medicamentos ejercen su acción fisiológica uniéndose a puntos específicos de la superficie de ciertas células, llamados *receptores* (Sección 6.18). La unión del medicamento al receptor se hace con las mismas interacciones que tienen las moléculas entre sí: interacciones de Van der Waals, interacciones dipolo-dipolo y enlaces de hidrógeno.

El factor más importante en la interacción entre el medicamento y el receptor es el ajuste perfecto. Por lo tanto, los medicamentos con propiedades y formas similares, que puedan unirse a un mismo receptor, tienen efectos fisiológicos similares. Por ejemplo, cada uno de los componentes que se muestran a continuación, tienen un anillo hexagonal, plano y apolar, y sustituyentes con polaridades similares. Todos tienen actividad antiinflamatoria y se conocen como NSAID (medicamento antiinflamatorio no esteroideo por sus siglas en inglés).

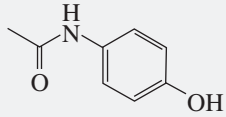
El ácido salicílico se utiliza desde 500 años A.C., como antipirético y para reducir el dolor artrítico. En 1897 se encontró que el ácido acetilsalicílico (conocido comercialmente como aspirina) era mejor agente antiinflamatorio y menos irritante para el estómago; se puso en venta en 1899.



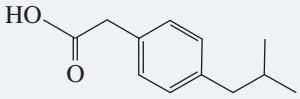
ácido salicílico



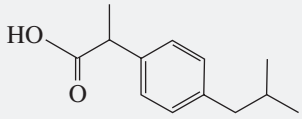
ácido acetilsalicílico



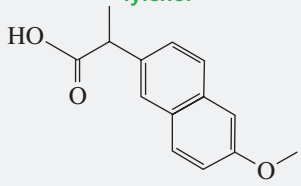
acetaminofen
Tylenol®



ibufenaco



ibuprofeno
Advil®



naproxeno
Aleve®

Cambiando los sustituyentes y sus posiciones relativas en el anillo, se obtiene el acetaminofeno (Tylenol) que se introdujo en 1955, y que se hizo muy popular porque no produce irritación gástrica. Sin embargo, su dosis efectiva no está muy lejos de su dosis tóxica. Después apareció el ibufenaco y añadiendo un grupo metilo al ibufenaco apareció el ibuprofeno (Advil) que es mucho más seguro. El naproxeno (Aleve) se introdujo en 1976 y es más potente que el ibuprofeno.

Puntos de fusión

El **punto de fusión (pf)** de un compuesto es la temperatura a la que su forma sólida se convierte en líquido (se funde). Los puntos de fusión de los alcanos de la Tabla 3.1 muestran que aumentan (con algunas excepciones) a medida que aumenta la masa molecular. El aumento de los puntos de fusión es menos regular que el aumento de los puntos de ebullición porque, además de las atracciones moleculares ya consideradas, los puntos de fusión están influenciados por el **empaquetamiento** (es decir, el ordenamiento, incluyendo la proximidad y compactación de las moléculas) de la red cristalina. Cuanto más compactadas se encuentran, más energía se requiere para romper la red y fundir el compuesto.

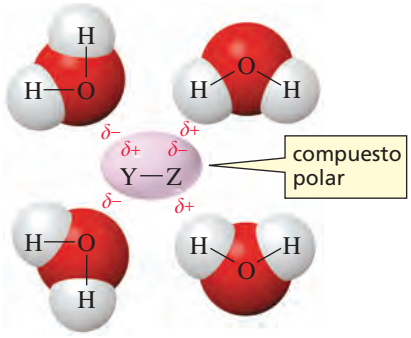
3.8 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SOLUBILIDAD DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS

La regla general que gobierna la **solubilidad** es «semejante disuelve a semejante». En otras palabras,

Los compuestos polares se disuelven en disolventes polares:
los compuestos no polares se disuelven en disolventes no polares.

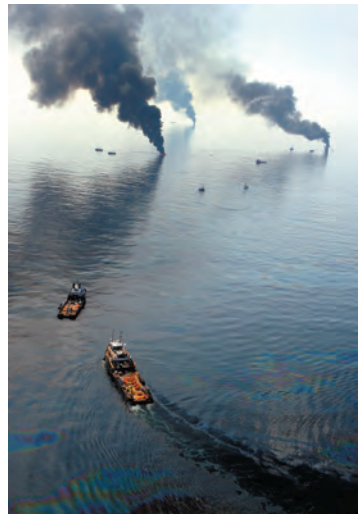
«El polar disuelve al polar» porque un disolvente polar, como el agua, tiene cargas parciales que pueden interaccionar con las cargas parciales del componente polar. Los polos negativos de las moléculas del disolvente rodean a los polos positivos del componente polar, y los polos positivos de las moléculas de disolvente rodean a los polos negativos. Estos conjuntos de moléculas de disolvente que rodean a las moléculas polares, las separa unas de otras y hacen que se disuelvan. Las interacciones entre moléculas de disolvente y moléculas de soluto se denomina solvatación.

Los compuestos orgánicos son compuestos que contienen carbono



solvatación de un compuesto polar por el agua

Como los compuestos apolares no tienen carga, los disolventes polares no se sienten atraídos por ellos. Para disolver una sustancia apolar en un disolvente polar como el agua, la molécula apolar debe empujar las moléculas de agua para separarlas y romper sus enlaces de hidrógeno. Pero los enlaces de hidrógeno son suficientemente fuertes para excluir a los compuestos no polares. Por otra parte, los solutos no polares se disuelven en disolvente no polares porque las fuerzas de Van der Waals entre las moléculas de disolvente y las moléculas de soluto que son parecidas a las que tenían las moléculas de disolvente y las moléculas de soluto por separado.



Oleadas de humo producidas por la quema controlada de un escape de petróleo en la costa de Luisiana, en el golfo de Mexico.

Alcanos

Los alcanos son no polares, por tanto, son solubles en disolventes no polares e insolubles en disolventes polares como el agua. Las densidades de los alcanos aumentan con la masa molecular (Tabla 3.1), pero, incluso un alcano de 30 átomos de carbono es menos denso que el agua ($d^{20°} = 1{,}00$ g/mL). Por consiguiente, una mezcla de un alcano y agua se separa en dos capas diferentes, con la menos densa (alcano) flotando sobre la otra. Los derrames de petróleo de Alaska en 1989, en el Golfo Pérsico durante la Guerra del Golfo, en 1991 y en el golfo de México en 2010 son ejemplos a gran escala de este fenómeno, porque el crudo de petróleo es fundamentalmente una mezcla de alcanos.

Alcoholes

Los alcoholes, ¿serán apolares por su grupo alquilo, o serán polares por el grupo OH? Todo depende del tamaño del grupo alquilo. A medida que el grupo alquilo aumenta de tamaño, se hace más significativo en la molécula de alcohol y el compuesto se hace cada vez menos soluble en agua. En otras palabras, la molécula se parece cada vez más a una molécula de alcano. Los alcoholes de hasta cuatro carbonos suelen ser la línea divisoria a temperatura ambiente, así los alcoholes de menos de cuatro carbonos son solubles en agua, pero los alcoholes con más de cuatro carbonos son insolubles. Por tanto, el grupo OH puede arrastrar consigo a tres o cuatro carbonos en la disolución acuosa.

La línea divisoria de los cuatro carbonos es sólo una guía aproximada, porque la solubilidad de un alcohol depende también de la estructura del grupo alquilo. Los alcoholes con grupos alquilo ramificados son más solubles en agua que los alcoholes con grupos alquilo no ramificados con el mismo número de carbonos, porque la ramificación disminuye la superficie de contacto de las partes no polares de la molécula. Así, el alcohol *terc*-butílico es más soluble en agua que el alcohol *n*-butílico.

Éteres

El oxígeno de un éter, como el de un alcohol, puede arrastrar consigo tres carbonos en una disolución acuosa (Tabla 3.5). La foto de la página 60 muestra que el dietiléter (un éter con cuatro carbonos) no es completamente soluble en agua.

Tabla 3.5 Las solubilidades en agua de éteres

2 carbonos	CH_3OCH_3	soluble
3 carbonos	$CH_3OCH_2CH_3$	soluble
4 carbonos	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	poco soluble (10 g/100 g H_2O)
5 carbonos	$CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_3$	muy poco soluble (1,0 g/100 g H_2O)
6 carbonos	$CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$	insoluble (0,25 g/100 g H_2O)

Aminas

Las aminas de baja masa molecular son solubles en agua porque las aminas pueden formar enlaces de hidrógeno con el agua. Las aminas primarias, secundarias y terciarias tienen un par solitario que usan para formar enlaces de hidrógeno. Las aminas primarias son más solubles que las secundarias con el mismo número de átomos de carbono, porque las aminas primarias tienen dos hidrógenos que pueden formar enlaces de hidrógeno con el agua. Las aminas terciarias no tienen hidrógenos que puedan formar enlaces de hidrógeno con el agua, y por ello, son menos solubles que las secundarias con el mismo número de átomos de carbono.

Halogenuros de alquilo

Los halogenuros de alquilo tienen cierto carácter polar, pero solamente los fluoruros de alquilo tienen un átomo que pueda formar enlaces de hidrógeno con el agua. Los fluoruros de alquilo son los más solubles de todos. Los otros haluros de alquilo son menos solubles en agua que los éteres o los alcoholes con el mismo número de átomos de carbono (Tabla 3.6).

Tabla 3.6 Solubilidades de haluros de alquilo en agua

CH_3F	CH_3Cl	CH_3Br	CH_3I
muy soluble	soluble	ligeramente soluble	ligeramente soluble
CH_3CH_2F	CH_3CH_2Cl	CH_3CH_2Br	CH_3CH_2I
soluble	ligeramente soluble	ligeramente soluble	ligeramente soluble
$CH_3CH_2CH_2F$	$CH_3CH_2CH_2Cl$	$CH_3CH_2CH_2Br$	$CH_3CH_2CH_2I$
ligeramente soluble	ligeramente soluble	ligeramente soluble	ligeramente soluble
$CH_3CH_2CH_2CH_2F$	$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$	$CH_3CH_2CH_2CH_2Br$	$CH_3CH_2CH_2CH_2I$
insoluble	insoluble	insoluble	insoluble

PROBLEMA 28♦

Ordene los compuestos de cada serie de más soluble en agua a menos soluble:

a.

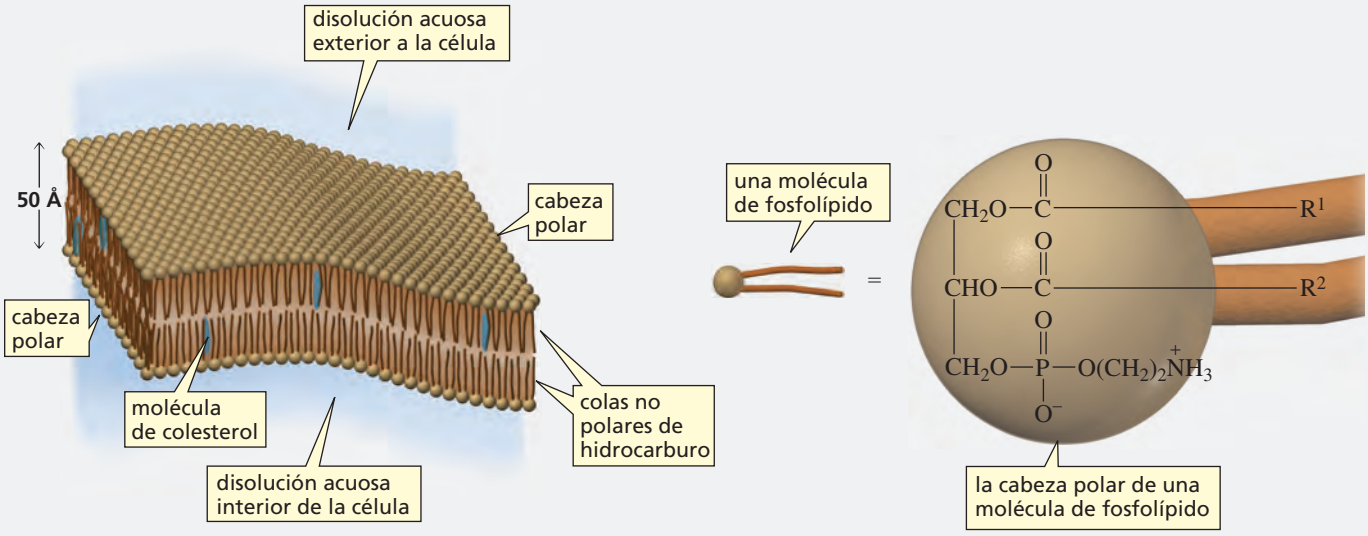
b. $CH_3CH_2CH_2OH$ $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$ $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ $HOCH_2CH_2CH_2OH$

PROBLEMA 29♦

¿En qué disolvente tendrá menor solubilidad el ciclohexano? 1-pentanol, dietiléter, etanol o hexano.

Membranas celulares

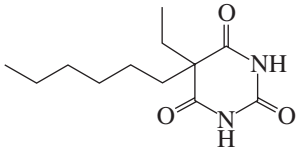
Las membranas celulares demuestran que las moléculas no polares son atraídas por otras moléculas no polares, mientras que las moléculas polares son atraídas por otras moléculas polares. Todas las células están rodeadas por una membrana que evita la salida del contenido acuoso y polar de la célula al fluido acuoso que la rodea. La membrana está formada por dos capas de moléculas de fosfolípidos, llamada la bicapa lipídica. Una molécula de fosfolípido tiene una cabeza polar y dos largas colas no polares de hidrocarburo. Los fosfolípidos se ordenan de manera que sus colas no polares quedan en el centro de la membrana. Las cabezas polares se ordenan en ambos lados de la superficie, superficie exterior y superficie interior, donde la membrana está en contacto con las disoluciones polares de dentro y de fuera de la célula. Las moléculas no polares de colesterol se sitúan entre las colas no polares para limitar el movimiento de estas. La estructura del colesterol se muestra y se estudia en la Sección 3.14.



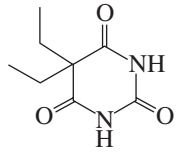
a lipid bilayer

PROBLEMA 30♦

La eficacia de un barbitúrico como sedante se relaciona con su habilidad para penetrar la membrana no polar de la célula. ¿Cuál de los siguientes barbitúricos será más eficaz como sedante?



hexethal

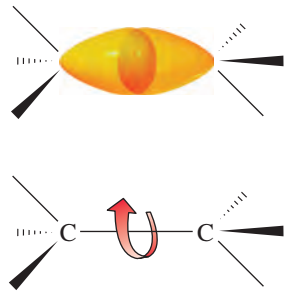


barbital

3.9 ROTACIÓN CARBONO-CARBONO DE UN ENLACE SIMPLE

Se ha visto que un enlace simple carbono-carbono (un enlace σ) se forma cuando un orbital sp^3 de un carbono se solapa con un orbital sp^3 de otro carbono (Sección 1.7). La Figura 3.4 muestra que la rotación alrededor del enlace simple carbono-carbono puede ocurrir sin alteración del solapamiento del orbital. Las diferentes ordenaciones espaciales de los átomos que resultan de la rotación alrededor del enlace simple, se llaman **confórmeros**.

Los químicos suelen usar las *proyecciones Newman* para representar las estructuras tridimensionales que resultan por la rotación alrededor del enlace σ. Una **proyección Newman** supone que el observador ve la molécula longitudinalmente a lo largo de un determinado enlace C—C. El carbono frontal se representa por un punto (donde se



▲ Figura 3.4

Un enlace simple carbono-carbono se forma por solapamiento de orbitales sp^3 con simetría cilíndrica, permitiendo la rotación alrededor del enlace sin modificar el solapamiento del orbital.

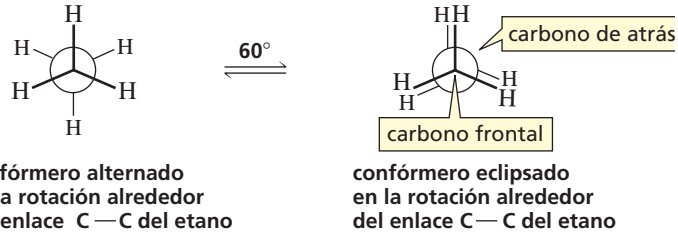
confórmero alternado

confórmero eclipsado

intersectan las tres líneas) y el carbono trasero se representa por un círculo. Las tres líneas que emanan de cada carbono representan los otros tres enlaces. (Compárense las estructuras tridimensionales del margen con las dos proyecciones bidimensionales de Newman).

$H_3C—CH_3$
etano

proyecciones de Newman



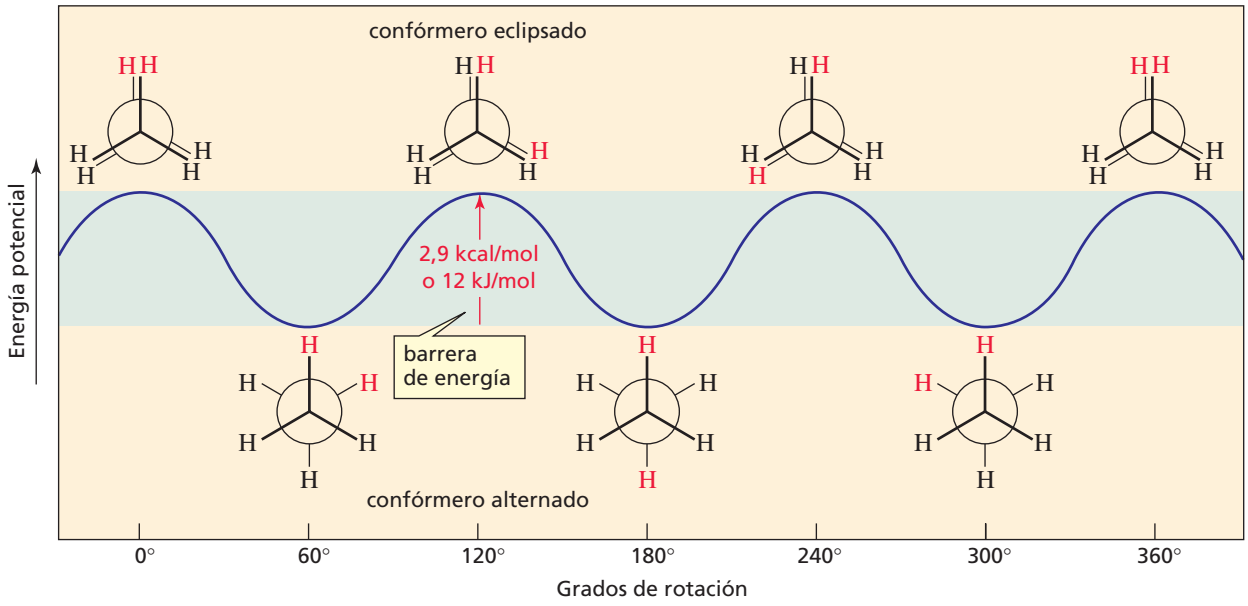
confórmero alternado en la rotación alrededor del enlace C—C del etano

confórmero eclipsado en la rotación alrededor del enlace C—C del etano

El *confórmero alternado* y el *confórmero eclipsado* representan dos extremos porque la rotación alrededor del enlace C-C produce infinitos confórmeros (un continuo) entre estos dos extremos.

Un **confórmero alternado** es más estable y tiene menor energía que un **confórmero eclipsado**. La rotación alrededor del enlace C-C no es completamente libre porque hay una barrera de energía que debe ser superada durante la rotación (Figura 3.5). Sin embargo, la barrera de energía en el etano es suficientemente pequeña (2,9 kcal/mol o 12 kJ/mol) para permitir la rotación contínua a temperatura ambiente.

Una conformación alternada es más estable que una conformación eclipsada

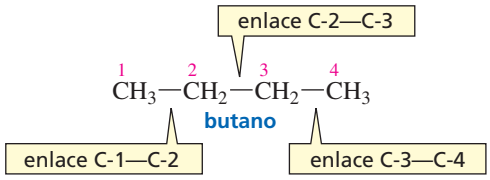


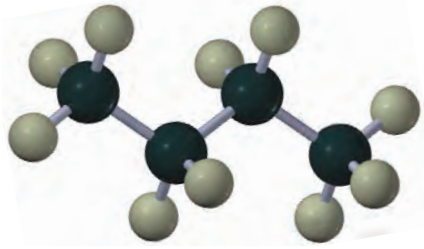
▲ Figura 3.5

La energía potencial de todos los confórmeros del etano que se obtiene en una rotación completa de 360° alrededor del enlace C—C. Obsérvese que los confórmeros alternados coinciden con los mínimos de energía, mientras los confórmeros eclipsados coinciden con los máximos de energía.

La conformación de una molécula cambia de alternada a eclipsada millones de veces por segundo a temperatura ambiente. En un instante cualquiera, aproximadamente el 99 % de las moléculas estarán en la conformación alternada porque tiene mayor estabilidad, quedando solamente un 1 % de moléculas en la conformación menos estable.

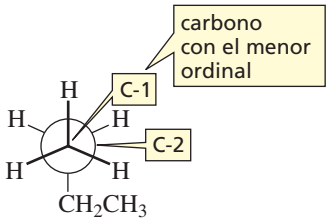
El butano tiene tres simples enlaces carbono-carbono y pueden rotar cada uno de los tres.



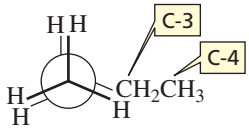


modelo de barras y esferas para el butano

Las proyecciones de Newman a continuación, muestran los confórmeros alternados y eclipsados que resultan de la rotación alrededor del enlace C-1—C-2. Obsérvese que el carbono con menor número de orden (ordinal) se coloca al frente de la proyección.

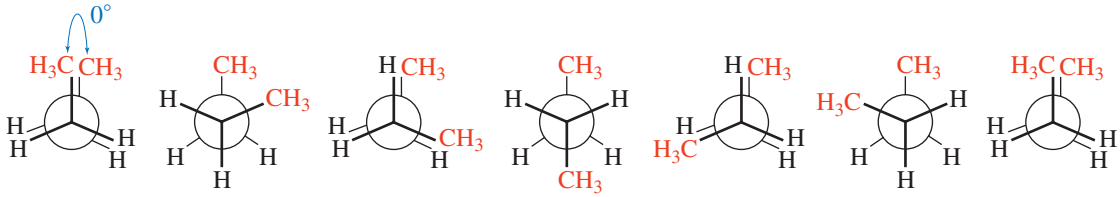


confórmero alternado que resulta de la rotación alrededor del enlace C-1—C-2 del butano



confórmero eclipsado que resulta de la rotación alrededor del enlace C-1—C-2 del butano

Aunque los confórmeros alternados que resultan en la rotación alrededor del enlace C-1—C-2 tienen todos la misma energía, los confórmeros alternados que resultan en la rotación alrededor del enlace C-2—C-3 no tienen la misma energía. Los confórmeros, alternados y eclipsados, que resultan en la rotación alrededor del enlace C-2—C-3 en el butano, son las siguientes:



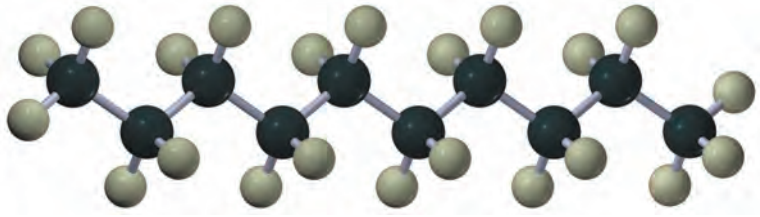
De los tres confórmeros alternados, el D tiene los dos grupos metilo lo más separados posible, por lo que es más estable (menor energía) que los otros dos confórmeros alternados (B y F); el D se llama **confórmero anti** y el B y el F se llaman **confórmeros «gauche».** (*anti,* del griego «opuesto a»; *gauche,* del francés «izquierda») Los dos confórmeros gauche tienen la misma energía.

Los confórmeros anti y gauche tienen diferentes energías por el impedimento estérico. El **impedimento estérico** es la tensión que experimenta una molécula (es decir, la energía adicional que posee) cuando los átomos o grupos suficientemente próximos para que sus nubes electrónicas se repelan. En un confórmero gauche hay mayor impedimento estérico porque los dos sustituyentes (en este caso, dos grupos metilo) están más próximos uno del otro. Este tipo de impedimento estérico se llama **interacción gauche**. En general, el impedimento estérico en las moléculas aumenta con el tamaño de los átomos o grupos que interaccionan.

Los confórmeros eclipsados también tienen energías diferentes. El confórmero eclipsado en el que los dos grupos metilo están próximos (A), es menos estable que los confórmeros eclipsados en los que los grupos quedan más separados (C y E).

Como las rotaciones alrededor de todos los enlace C—C son continuas, los confórmeros son interconvertibles, es decir las moléculas en química orgánica no son modelos de esferas y barras rígidas.

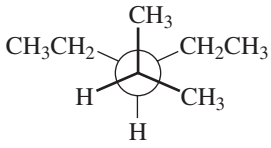
El número relativo de moléculas que adoptan una determinada conformación, en un instante dado, depende de su estabilidad; cuanto más estable sea el confórmero, mayor será el número de moléculas en esa conformación. Para la mayoría de los compuestos, la mayor parte de las moléculas están en una conformación alternada, y hay más confórmeros anti que gauche. La preferencia de la conformación alternada da a las cadenas de carbono una cierta tendencia a adoptar una conformación en zigzag como la de este modelo de esferas y barras del decano.

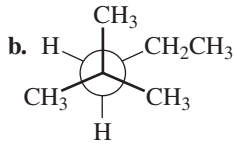


modelo de esferas y barras del decano

PROBLEMA 31♦

Dibuje el esqueleto estructural y el nombre de las siguiente proyecciones de Newman:

a. 

b. 

PROBLEMA 32♦

a. Dibuje las tres conformaciones alternadas y las tres eclipsadas del butano para la rotación alrededor del enlace C-1—C-2. (El carbono que se coloca delante es el que tiene el localizador más bajo.)
b. ¿Tienen la misma energía las tres conformaciones alternadas?
c. ¿Tienen la misma energía las tres conformaciones eclipsadas?

PROBLEMA 33♦

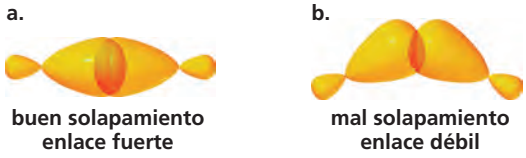
a. Dibuje la conformación más estable del pentano para la rotación alrededor del enlace C-2—C-3.
b. Dibuje la conformación menos estable del pentano para la rotación alrededor del enlace C-2—C-3.

3.10 ALGUNOS CICLOALCANOS TIENEN TENSIÓN DE ENLACE

Se ha visto en la Sección 1.7 que un carbono sp^3 tiene ángulos de enlace ideales de 109,5°. En 1885, el químico alemán Adolf von Baeyer creyendo que todos los compuestos cíclicos eran planos, propuso que la estabilidad del ciclohexano se podía predecir determinando la diferencia entre el ángulo de enlace ideal y el ángulo de enlace en el ciclohexano plano. Por ejemplo, el ángulo de enlace en el ciclopropano es 60°: hay una desviación de 49,5° con respecto al ángulo de 109,5°. Según Baeyer, esta desviación produce una **tensión de enlace** que hace disminuir la estabilidad del ciclopropano.

ángulos de enlace de los hidrocarburos cíclicos planos

La tensión de enlace en el ciclopropano se puede entender estudiando el solapamiento de los orbitales que forman los enlaces σ (Figura 3.6). Los enlaces σ normales se forman por el solapamiento de dos orbitales sp^3 con sus ejes de simetría alineados apuntando el uno hacia el otro. En el ciclopropano, los orbitales no pueden apuntar uno hacia el otro, por lo que el solapamiento entre ellos es menor que en un enlace C—C normal. Este solapamiento menos efectivo debilita el enlace C—C, y este debilitamiento se conoce como tensión de enlace.

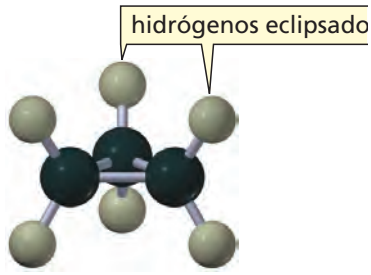


▲ Figura 3.6
(a) solapamiento de orbitales sp^3 en un enlace σ normal. **(b)** solapamiento de orbitales sp^3 en el ciclopropano.

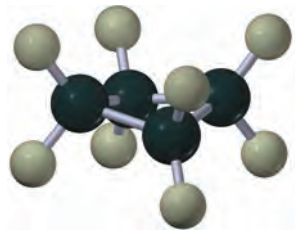
Además de la tensión de enlace en el enlace C—C, todos los enlaces C—H contiguos en el ciclopropano están eclipsados y no alternados, lo que lo hace aún más inestable.

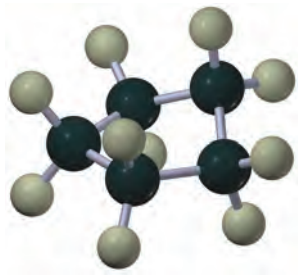
Aunque el ciclobutano plano tendrá menos tensión de enlace que el ciclopropano, porque los ángulos de enlace son solo 19,5° (no 49,5°) menos que el ángulo de enlace ideal, tendrá ocho pares de hidrógenos eclipsados, comparados a los seis pares del ciclopropano. Debido a los hidrógenos eclipsados el ciclobutano no es plano, uno de los grupos CH se dobla con respecto al plano definido por los otros tres carbonos. Aunque el ciclobutano doblado tiene más tensión de enlace que el ciclobutano plano, el aumento de tensión de enlace es más que compensado por el descenso de los hidrógenos eclipsados.

Si el ciclopentano fuese plano, como predijo Baeyer, no tendría prácticamente tensión de enlace pero tendría diez pares de hidrógenos eclipsados. Por consiguiente, el ciclopentano se pliega permitiendo que algunos hidrógenos se coloquen casi alternados, pero en ese proceso se genera alguna tensión de enlace.



ciclopropano


ciclobutano


ciclopentano

Von Baeyer, el ácido barbitúrico y los pantalones vaqueros

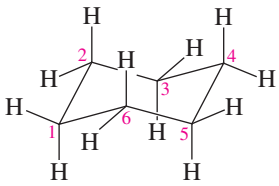
Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer fue profesor de la Universidad de Estrasburgo y posteriormente de la Universidad de Munich. En 1864 descubrió el ácido barbitúrico, el primero de una serie de sedantes conocidos como barbitúricos, bautizado con el nombre de una paciente llamada Bárbara. No está claro quién fue Bárbara. Unos dicen que era su novia, pero como Baeyer descubrió el ácido barbitúrico el mismo año en que Prusia derrotó a Dinamarca, hay quien cree que el nombre se debe a Santa Bárbara, patrona de la artillería.

Baeyer fue también el primero en sintetizar el índigo, el colorante usado para teñir la tela de los pantalones vaqueros (*«blue jeans»*). Recibió el Premio Nobel de Química en 1905 por sus trabajos de síntesis en química orgánica.

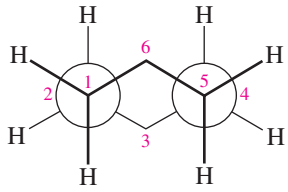
índigo

3.11 CONFÓRMEROS DEL CICLOHEXANO

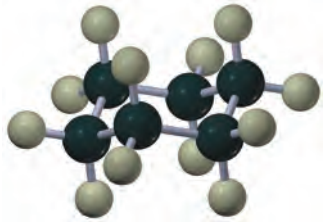
Los compuestos cíclicos más frecuentes en la naturaleza contienen anillos de seis átomos porque los anillos de carbono de este tamaño pueden existir en una conformación, llamada confórmero silla, que está prácticamente libre de tensiones. Todos los ángulos de enlace de un **confórmero silla** son 111° (casi el ángulo de enlace ideal de 109,5°) y todos los enlaces contiguos están alternados (Figura 3.7).



confórmero silla del ciclohexano



Proyección Newman del confórmero silla mirando a los enlaces C-1 — C-2 y C-5 — C-4



modelo de esferas y barras del confórmero silla

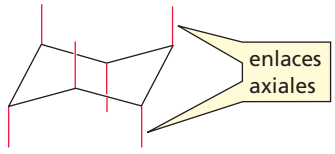
▶ Figura 3.7
El confórmero silla del ciclohexano, una proyección Newman de la conformación silla que muestra que todos los enlaces están alternados y un modelo de esferas y barras.

La conformación silla es tan importante que hay que aprender a dibujarla:

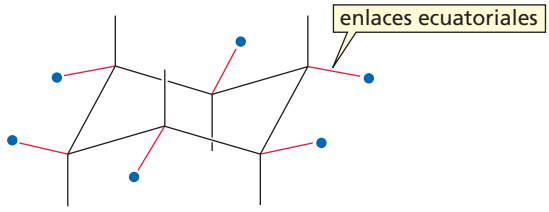
1. Primero se trazan dos líneas paralelas ligeramente inclinadas.

2. Hay que conectar los extremos superiores con una V; el lado izquierdo de la V debe ser ligeramente más largo que el lado derecho. Los extremos inferiores de las líneas inclinadas se conectan con otra V invertida (las líneas inferior-izquierda y superior-derecha deben ser paralelas; lo mismo que las líneas superior-izquierda e inferior-derecha que también deben ser paralelas.) Esto completa el anillo de seis lados.

3. Cada carbono tiene un enlace axial y uno ecuatorial. Los **enlaces axiales** (líneas rojas) son verticales y se alternan, uno hacia arriba y otro hacia abajo del anillo.

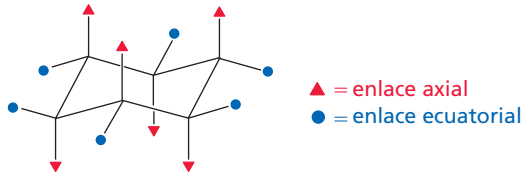


4. Los **enlaces ecuatoriales** (líneas rojas con esferas azules) apuntan hacia afuera del anillo. Como los ángulos de enlace son mayores de 90°, los enlaces ecuatoriales están inclinados. Si un enlace axial apunta hacia arriba, el enlace ecuatorial del mismo carbono estará algo inclinado hacia abajo. Si un enlace axial apunta hacia abajo, el enlace ecuatorial del mismo carbono estará algo inclinado hacia arriba.



Obsérvese que cada enlace ecuatorial es paralelo a dos lados del anillo (líneas rojas) con un enlace por medio.

Recuérdese que, en esta representación, el ciclohexano se ve lateralmente. Los enlaces dibujados más abajo son los que están más próximos y los dibujados arriba son los enlaces que están atrás, más lejos del espectador.

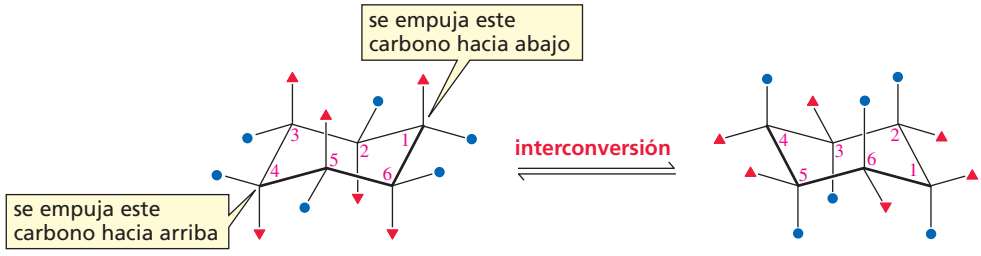


PROBLEMA 34

Dibuje el 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano con

a. todos los cloros en posición axial. **b.** todos los cloros en posición ecuatorial.

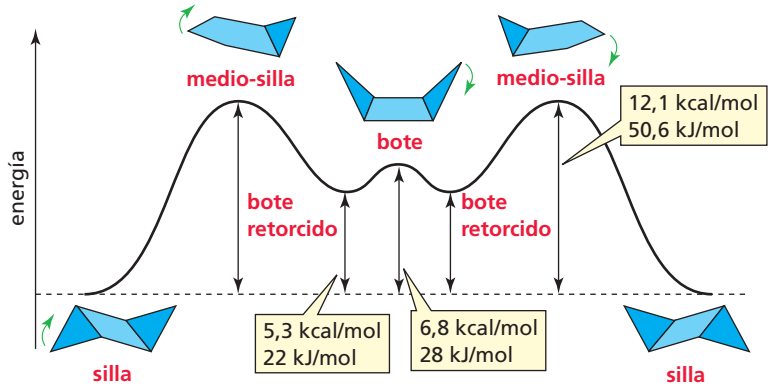
El ciclohexano rápidamente se interconvierte entre dos conformaciones silla estables, porque la rotación alrededor de los enlaces C-C es fácil. Este proceso se denomina **interconversión** (Figura 3.8). Cuando los dos confórmeros silla se interconvierten, los enlaces que eran ecuatoriales en uno se convierten en axiales en el otro, y viceversa.



▲ Figura 3.8

La interconversión del anillo hace que los enlaces ecuatoriales se convierten en axiales, y los axiales en ecuatoriales.

Para convertir un confórmero silla en el otro, el carbono más bajo debe empujarse hacia arriba y el carbono de más arriba debe empujarse hacia abajo. Los confórmeros por los que pasa el ciclohexano durante la interconversión del anillo se representan en la Figura 3.9.

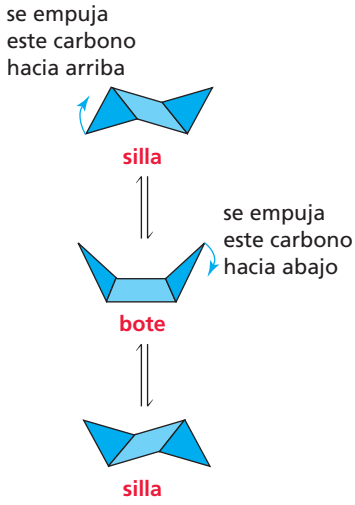


▲ Figura 3.9

Los confórmeros del ciclohexano y sus energías durante la conversión de un confórmero silla en el otro confórmero silla.

Como los dos confórmeros silla son mucho más estables que los otros, la mayor parte de las moléculas de ciclohexano están en la conformación silla, en un instante dado. Por ejemplo, por cada 10.000 confórmeros silla de ciclohexano, no hay más de un confórmero bote retorcido, que es la siguiente conformación más estable (Figura 3.9).

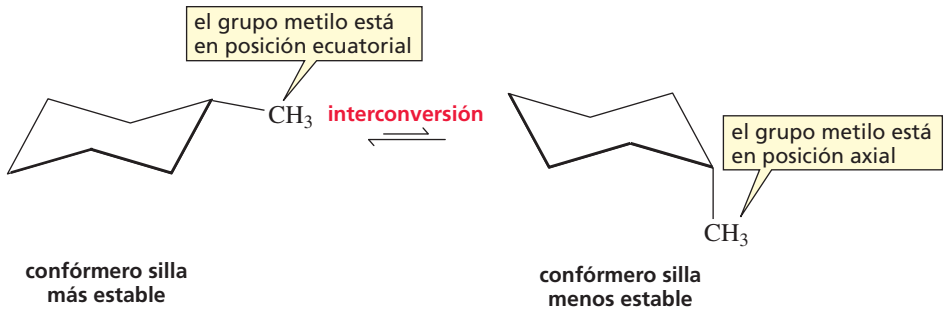
Los enlaces que eran ecuatoriales en una conformación silla serán axiales en el otro confórmero silla.



Debe construirse un modelo del ciclohexano. Convertirlo de un confórmero silla a otro, empujando los carbonos de más abajo y de más arriba.

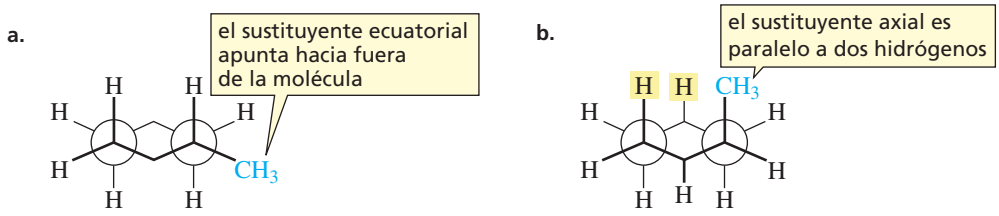
3.12 CONFÓRMEROS DEL CICLOHEXANO MONOSUSTITUIDO

A diferencia del ciclohexano que tiene dos confórmeros silla equivalentes, en un ciclohexano sustituido (metilciclohexano) no son equivalentes. Si el sustituyente metilo está en una posición ecuatorial en un confórmero, pasa a estar en posición axial en el otro confórmero (Figura 3.10) porque las posiciones ecuatoriales pasan a axiales, y viceversa, como se ha visto en la Figura 3.8.



▶ Figura 3.10
Un sustituyente en posición ecuatorial de un confórmero silla y posición axial en el otro. El confórmero con el sustituyente en posición ecuatorial es más estable.

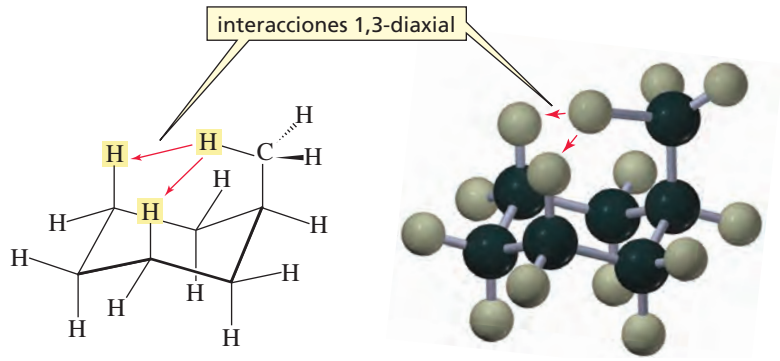
El confórmero silla con el sustituyente metilo en posición ecuatorial el más estable de los dos porque el sustituyente tiene más espacio y por tanto, menos interacciones cuando está en posición ecuatorial. Observando la Figura 3.11a puede verse que el grupo metilo tiene más espacio alrededor cuando se encuentra en posición ecuatorial, más alejado del resto de la molécula.



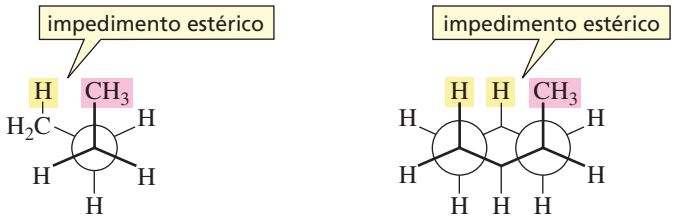
▶ Figura 3.11
Proyecciones Newman del metilciclohexano.
(a) el sustituyente metilo es ecuatorial.
(b) el sustituyente metilo es axial.

Por el contrario, cualquier sustituyente axial estará bastante próximo a otros sustituyentes axiales de los dos carbonos del mismo lado del anillo porque los tres enlaces axiales son paralelos (Figura 3.11b). Como los sustituyentes axiales que interaccionan están en posición 1,3- de uno con respecto al otro, esta interacción estérica desfavorable se llama **interacción 1,3-diaxial**.

Si se construye un modelo del metilciclohexano se verá que el sustituyente tiene más espacio disponible cuando está en posición ecuatorial que cuando está en posición axial.



En la Figura 3.12 se comparan un confórmero gauche del butano y un confórmero del metilciclohexano sustituido en posición axial. Obsérvese que la interacción gauche en el butano es igual que la interacción 1,3-diaxial del metilciclohexano.



▲ Figura 3.12

El butano tiene una interacción gauche entre un grupo metilo y un hidrógeno, mientras que el metilciclohexano tiene dos interacciones 1,3-diaxial entre un grupo metilo y un hidrógeno. (Por claridad, se han omitido dos hidrógenos del metilciclohexano.)

Debido a la diferencia de estabilidad de los dos confórmeros silla, en una muestra de metilciclohexano (o de otro ciclohexano monosustituido) siempre habrá más confórmeros silla con el sustituyente en posición ecuatorial que en posición axial. Las cantidades relativas de ambos, depende del sustituyente (Tabla 3.7).

La Tabla 3.7 muestra que cuanto mayor es el volumen del sustituyente, mayores serán las interacciones 1,3-diaxial con los hidrógenos, y habrá más preferencia por la posición ecuatorial.

PROBLEMA 35♦

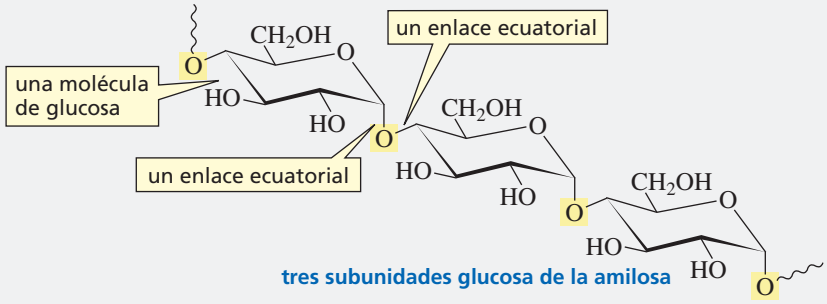
¿Se pueden esperar más confórmeros con el sustituyente en posición ecuatorial en una muestra de etilciclohexano o en una muestra de isopropilciclohexano?

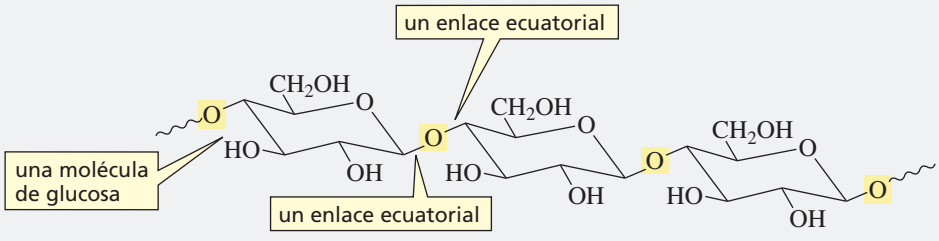
Tabla 3.7
Constantes de equilibrio da algunos ciclohexanos monosustituidos a 25 °C

Sustituyente	$K_{eq} = \frac{[\text{ecuatorial}]}{[\text{axial}]}$
H	1
CH_3	18
CH_3CH_2	21
$(CH_3)_2CH$	35
$(CH_3)_3C$	4800
CN	1,4
F	1,5
Cl	2,4
Br	2,2
I	2,2
HO	5,4

Almidón y celulosa: axial y ecuatorial

Los polisacáridos son compuestos que se forman uniendo muchas moléculas de azúcar. Dos de los más frecuentes polisacáridos en la naturaleza son la amilosa (el componente más importante del almidón) y la celulosa. Ambas se forman uniendo moléculas de glucosa. El almidón, que es soluble en agua, se encuentra en muchos alimentos: patatas, arroz, harina, alubias, maíz y guisantes. La celulosa, que no es soluble en agua, es el principal componente estructural de las plantas. El algodón, por ejemplo, se compone en un 90 % de celulosa, y la madera es un 50 % celulosa.





¿Cómo pueden estos dos compuestos tener propiedades físicas tan diferentes, si ambos están formados por moléculas de glucosa unidas unas a otras? Si se examinan sus estructuras, se ve que las uniones en los dos polisacáridos son diferentes. En el almidón, un oxígeno en un enlace *axial* de una glucosa se une a otra glucosa mediante un enlace *ecuatorial*, mientras que en la celulosa, un oxígeno en un enlace *ecuatorial* de una glucosa de une a otra glucosa mediante un enlace *ecuatorial*. Los enlaces axiales obligan al almidón a adoptar una estructura helicoidal que favorece la formación de enlaces de hidrógeno con el agua, dando como resultado un almidón soluble en agua. Los enlaces ecuatoriales obligan a la celulosa a adoptar estructuras lineales que se mantienen unidas entre sí por enlaces de hidrógeno intermoleculares, por lo que no puede formar enlaces de hidrógeno con el agua, resultando una celulosa insoluble en agua (Sección 16.10).

Los mamíferos tienen enzimas digestivas que pueden romper los enlaces axiales del almidón pero no los enlaces ecuatoriales de la celulosa. Los herbívoros tienen bacterias en su sistema digestivo que poseen la enzima capaz de romper los enlaces ecuatoriales de la celulosa, y por esa razón los caballos o las vacas pueden comer heno y satisfacer sus necesidades nutricionales de glucosa.

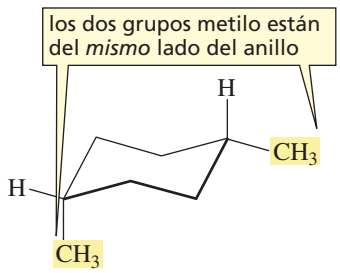
3.13 CONFÓRMEROS DEL CICLOHEXANO DISUSTITUIDO

Si un anillo de ciclohexano tiene dos sustituyentes, hay que tener en cuenta los dos sustituyentes para poder predecir la conformación silla más estable. Por ejemplo el 1,4-dimetilciclohexano.

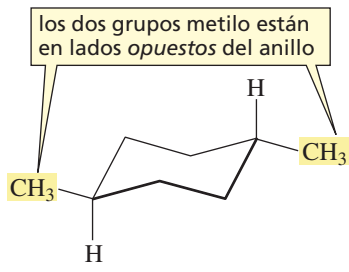
En primer lugar, se puede observar que hay dos dimetilciclohexanos diferentes. Uno tiene los dos sustituyentes metilo *del mismo lado* del anillo (los dos mirando hacia abajo) y se llama **isómero cis** (del latín: en el mismo lado). El otro tiene los sustituyentes metilo *en lados opuestos* del anillo (uno apunta hacia arriba y el otro hacia abajo) que se llama **isómero trans** (del latín: al otro lado de).

El isómero cis de un compuesto cíclico disustituido tiene los dos sustituyentes del mismo lado del anillo.

El isómero trans de un compuesto cíclico disustituido tiene los sustituyentes en lados opuestos del anillo.



cis-1,4-dimetilciclohexano



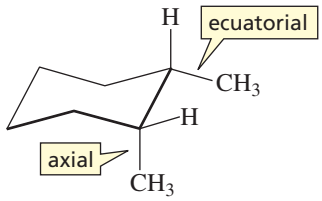
trans-1,4-dimetilciclohexano

El *cis*-1,4-dimetilciclohexano y el *trans*-1,4-dimetilciclohexano son ejemplos de **isómeros cis-trans** o **isómeros geométricos**. Los isómeros geométricos tienen los mismos átomos y los átomos están unidos en el mismo orden, pero difieren en la ordenación espacial. Los isómeros cis-trans son compuestos distintos, con diferentes puntos de fusión y de ebullición por lo que pueden ser separados.

ESTRATEGÍA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Diferenciación de isómeros cis-trans

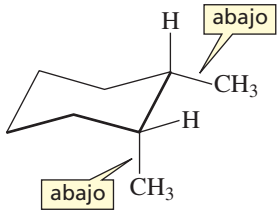
¿Cuál de los dos isómeros cis-trans del dimetilciclohexano tiene un grupo metilo en posición axial y otro en posición ecuatorial?



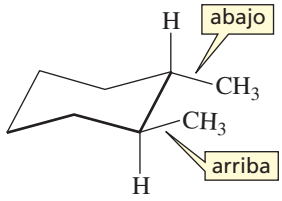
¿es este el isómero cis o trans?

Para resolver este problema hay que determinar si los dos sustituyentes están del mismo lado del anillo (cis), o en lados opuestos (trans). Si los dos enlaces que sustentan los sustituyentes apuntan hacia arriba o los dos hacia abajo, el compuesto es el isómero cis; si uno apunta hacia

arriba y el otro hacia abajo, el compuesto es el isómero trans. Como el confórmero de la pregunta tiene los dos grupos metilo apuntando hacia abajo, se trata del isómero cis.



el isómero cis



el isómero trans

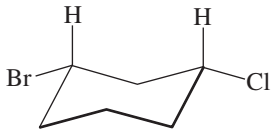
El isómero más difícil de identificar en una representación en dos dimensiones es el isómero *trans*-1,2-disustituido. A primera vista, los grupos metilo del *trans*-1,2-dimetilciclohexano (a la derecha en la imagen anterior) parecen estar del mismo lado del anillo, por lo que puede parecer ser el isómero cis. Una inspección más detallada mostrará que uno de los enlaces apunta hacia arriba y el otro hacia abajo, por lo que se trata del isómero trans. Alternativamente, si se observan los dos hidrógenos axiales. Que apuntan claramente uno hacia arriba y otro hacia abajo, por lo tanto los grupos metilo deben ser también trans.

Ahora se puede usar esta estrategia para resolver el problema 36.

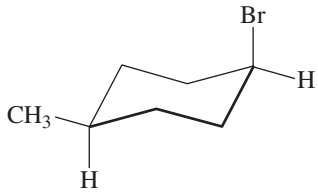
PROBLEMA 36♦

¿Cuál de los siguientes isómeros es un isómero cis y cuál es un isómero trans?

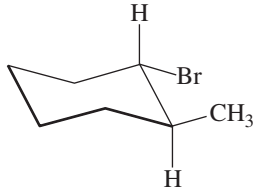
a.



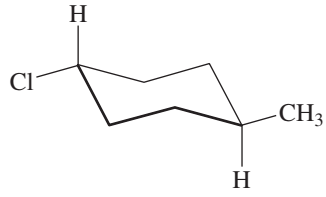
c.



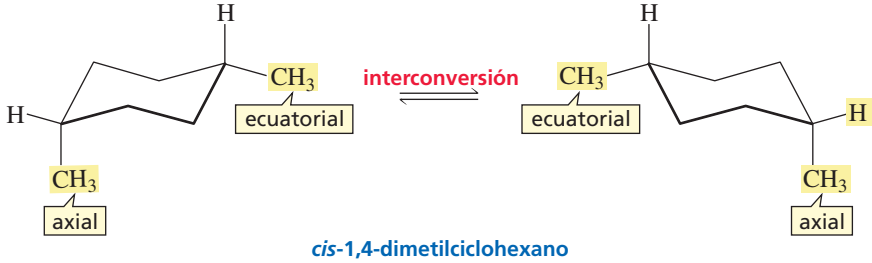
b.



d.



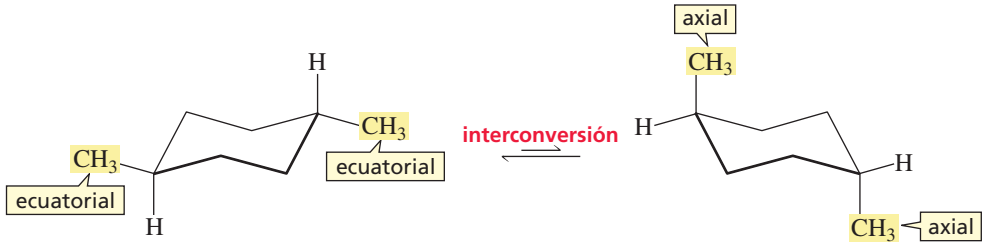
Cada compuesto con un anillo ciclohexano tiene dos confórmeros silla; por tanto, ambos isómeros, cis y trans, de un ciclohexano disustituido tiene dos confórmeros silla. Se pueden comparar las estructuras de los dos confórmeros silla del *cis*-1,4-dimetilciclohexano para ver si es posible predecir cualquier diferencia de estabilidad.



***cis*-1,4-dimetilciclohexano**

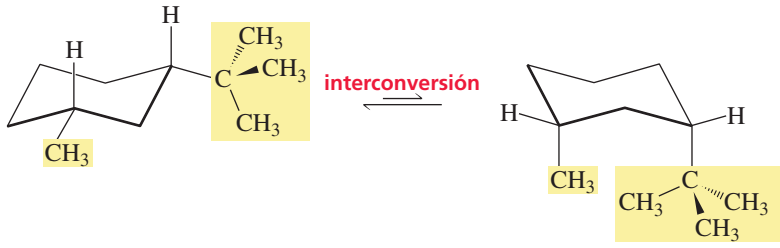
El confórmero de la izquierda tiene un grupo metilo en posición ecuatorial y otro en posición axial. El confórmero de la derecha también tiene un grupo metilo en posición ecuatorial y otro en posición axial. Por consiguiente, los dos confórmeros silla son igualmente estables.

Por el contrario, los dos dos confórmeros silla del *trans*-1,4-dimetilciclohexano tienen diferente estabilidad porque uno tiene los dos sustituyentes metilo en posiciones ecuatoriales, y el otro tiene los dos grupos metilo en posiciones axiales. El confórmero con ambos sustituyentes en posiciones ecuatoriales es más estable.



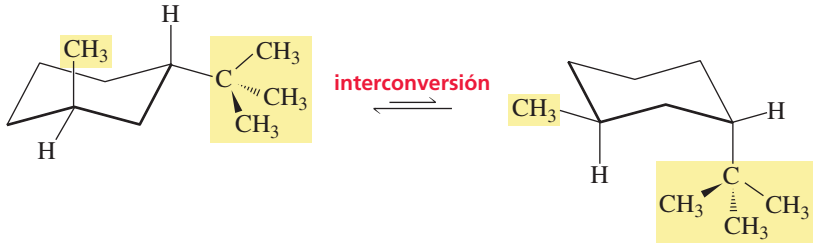
trans-1,4-dimetilciclohexano

Obsérvense ahora los isómeros geométricos del 1-*terc*-butil-3-metilciclohexano. En uno de los confórmeros silla, ambos sustituyentes del isómero cis están en posiciones ecuatoriales y en el otro confórmero están ambos en posiciones axiales. El confórmero con los dos sustituyentes en posiciones ecuatoriales es más estable.



cis-1-*terc*-butil-3-metilciclohexano

Ambos confórmeros silla del isómero trans tienen un sustituyente en posición ecuatorial y el otro en posición actual. Como el grupo *terc*-butilo es más grande que el metilo, las interacciones 1,3-diaxiales serán más fuertes cuando el grupo *terc*-butilo está en posición axial. Por tanto, el confórmero con el grupo *terc*-butilo en posición ecuatorial será el más estable.



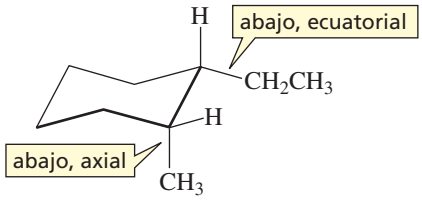
trans-1-*terc*-butil-3-metilciclohexano

PROBLEMA 37 Resuelto

a. Dibuje el confórmero silla más estable del *cis*-1-etil-2-metilciclohexano.
b. Dibuje el confórmero silla más estable del *trans*-1-etil-2-metilciclohexano.
c. ¿Cuál es más estable, el *cis*-1-etil-2-metilciclohexano o el *trans*-1-etil-2-metilciclohexano?

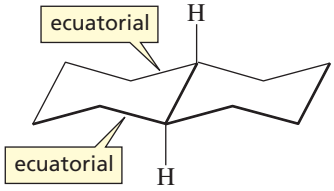
Solución a 37a Si los dos sustituyentes del ciclohexano 1,2-disustituido son un cis (ambos en el mismo lado del anillo), uno debe estar en posición ecuatorial y el otro en posición axial.

El confórmero silla más estable será el que tenga el sustituyente más voluminoso (grupo etilo) en posición ecuatorial.

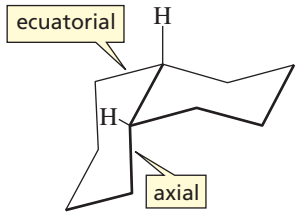


3.14 ANILLOS DE CICLOHEXANO FUSIONADOS

Cuando dos anillos de ciclohexano se juntan (los **anillos fusionados** comparten dos carbonos adyacentes), uno de ellos puede considerarse como un par de sustituyentes unidos al otro anillo. Como cualquier otro ciclohexano disustituido, los dos sustituyentes pueden ser cis o trans. El isómero trans (un sustituyente apuntando hacia arriba y el otro hacia abajo) tiene ambos sustituyentes en posiciones ecuatoriales. El isómero cis tiene un sustituyente en posición ecuatorial y el otro en posición axial. Los **anillos fusionados trans** son más estables que los **anillos fusionados cis**.

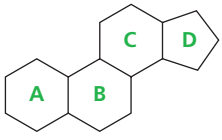


anillos fusionados trans
más estable

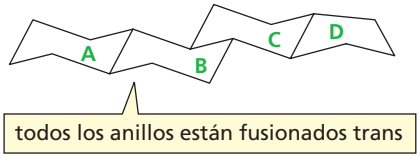


anillos fusionados cis
menos estable

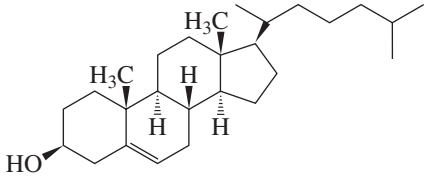
Las **hormonas** son mensajeros químicos, son compuestos orgánicos sintetizados por las glándulas y vertidos al torrente sanguíneo para llegar a los tejidos donde deben estimular o inhibir algún proceso. Muchas de las hormonas son **esteroides**. Los esteroides tienen cuatro anillos, que aquí se designarán A, B, C y D. Los anillos B, C y D son anillos fusionados trans y en la mayor parte de los esteroides naturales los anillos A y B también son fusionados trans.



el sistema de anillos de un esteroide

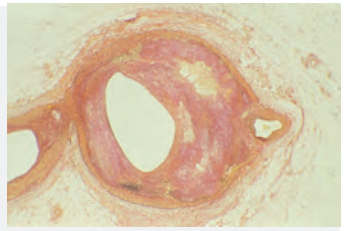


El miembro más abundante de la familia de los esteroides en los animales es el **colesterol**, que también es precursor de otros esteroides. El colesterol es un componente muy importante de la membrana celular (véase la página 110). Como sus anillos están fijados en una conformación específica, es más rígido que otros componentes de la membrana.



colesterol

El colesterol y las enfermedades del corazón



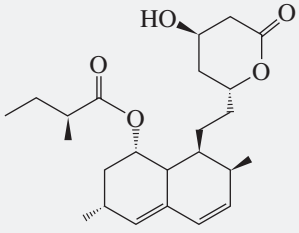
colesterol (marrón) bloqueando una arteria.

El colesterol es el esteroide mejor conocido porque es mundialmente conocida la relación entre los niveles de colesterol en sangre y las enfermedades del corazón. El colesterol es sintetizado por el hígado y está presente en casi todos los tejidos del cuerpo. Se encuentra en muchos alimentos, pero no se requiere en nuestra dieta porque el cuerpo sintetiza el que haga falta. Una dieta rica en colesterol puede conducir a altos niveles de colesterol en sangre y el exceso puede acumularse en las paredes de las arterias, restringiendo el flujo de sangre. Esta enfermedad del sistema circulatorio se conoce como *arteriosclerosis* y es una de las primeras causas de enfermedad cardiaca.

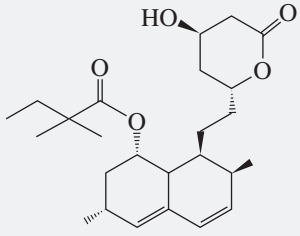
El colesterol viaja por sistema circulatorio agrupado en partículas que se clasifican según su densidad. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportan el colesterol del hígado a los tejidos. Los receptores de la superficie de las células se unen a las partículas LDL permitiendo que el colesterol pase a la célula. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) Llevan un colesterol de desecho, de las células al hígado donde se transforma en ácidos biliares. Al LDL se le llama el colesterol «malo» y al HDL, colesterol «bueno». Cuanto más colesterol ingerimos, menos colesterol sintetizamos, pero esto no significa que el colesterol ingerido no tenga efecto sobre la cantidad total de colesterol en el cuerpo, porque el colesterol ingerido inhibe la síntesis de los receptores LDL. Por lo tanto, cuanto más colesterol ingerimos, menos sintetizamos y también menos podemos eliminar por falta de transporte.

Tratamiento clínico del colesterol

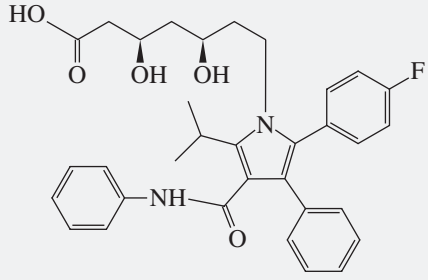
Las estatinas son medicamentos que reducen los niveles de colesterol, inhibiendo la enzima que cataliza la formación de un compuesto necesario para la síntesis del colesterol. Como consecuencia de la disminución de la síntesis de colesterol en el hígado, el hígado forma más receptores LDL ; los receptores que ayudan a eliminar LDL (el colesterol malo) de la sangre. Se ha demostrado que por cada 10 % que se reduce el colesterol, las muertes por enfermedad coronaria se reducen un 15 % y las muertes totales en un 11 %.



lovastatina
Mevacor®



simvastatina
Zocor®



atorvastatina
Lipitor®

La lovastatina y la simvastatina son estatinas naturales que se usan clínicamente con los nombres comerciales de Mevacor y Zocor. La atorvastatina (Lipitor) es una estatina sintética y las más usada. Es más potente y perdura más en el cuerpo que las estatinas naturales porque los productos de su degradación siguen siendo activos para reducir los niveles de colesterol. Por tanto, basta con administrar dosis menores. Además, el Lipitor es menos polar que la lovastatina y la simvastatina y por eso persiste más tiempo en las células hepáticas, que es donde se le necesita. El Lipitor ha sido uno de los medicamentos más recetados en los EE. UU. en los últimos años.

CONCEPTOS A RECORDAR

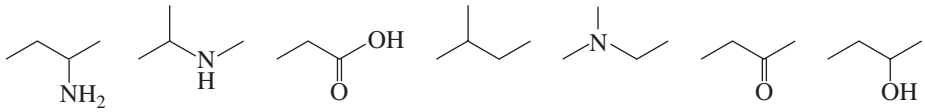
- Los **alcanos** son hidrocarburos con sólo enlaces simples. Su fórmula general es C_nH_{2n+2}.
- Los **isómeros constitucionales** tienen la misma fórmula molecular pero sus átomos están unidos de forma diferente.
- Los **alcanos** se nombran determinando el número de átomos de carbono del **hidrocarburo principal**. Los sustituyentes se colocan como prefijos en orden alfabético, con un número de designa su posición en la cadena. El hidrocarburo principal se numera en la dirección que resulten los números más pequeños posible.
- Los **halogenuros (ó haluros) de alquilo** se nombran como alcanos sustituidos.
- Los **nombres sistemáticos** pueden contener números; los **nombres comunes** no contienen números.
- Un compuesto puede tener más de un nombre, pero un nombre debe especificar un solo compuesto.
- Según el halógeno (X) o grupo OH estén unidos a carbonos primarios, secundarios o terciarios, resultarán haluros de alquilo o alcoholes **primarios**, **secundarios** o **terciarios**.
- Según sea el número de grupos alquilo unidos a el nitrógeno, resultan aminas **primarias**, **secundarias** o **terciarias**.
- El oxígeno de un alcohol o un éter tiene la misma geometría que el oxígeno del agua; el nitrógeno de una amina tiene la misma geometría que el nitrógeno del amoníaco.
- El punto de ebullición de un compuesto aumenta cuando aumentan las fuerzas atractivas entre sus moléculas: **fuerzas de Van der Waals**, **interacciones dipolo-dipolo**, y **enlaces de hidrógeno**.
- Los enlaces de hidrógeno son más fuertes que las interacciones dipolo-dipolo; y estas son más fuertes que las fuerzas de Van der Waals.
- Un **enlace de hidrógeno** es una interacción entre un hidrógeno unido a un O, N, o F, y un par solitario de un O, N, o F de otra molécula.
- Los puntos de ebullición de los alcanos aumentan cuando aumenta la masa molecular del compuesto. Los alcanos ramificados tienen puntos de ebullición más bajos que los no ramificados.
- Los compuestos polares se disuelven en disolventes polares; los compuestos no polares se disuelven en disolventes no polares.
- La **solvatación** es la interacción entre un disolvente y una molécula o ion disuelto en ese disolvente.
- El oxígeno de un alcohol o un éter, puede arrastrar tres o cuatro carbonos en una disolución acuosa.
- Los confórmeros eclipsados y alternados resultan de la rotación alrededor de un enlace C—C; son fácilmente interconvertibles.
- Los **confórmeros** son conformaciones diferentes del mismo compuesto. No pueden separarse.
- Un **confórmero alternado** es más estable que un **confórmero eclipsado**.
- El **confórmero anti** es más estable que el **confórmero gauche,** por el **impedimento estérico** que es la repulsión entre las nubes electrónicas de átomos o grupos.
- Una **interacción gauche** produce impedimento estérico en un confórmero gauche.
- Los anillos de cinco o seis átomos son más estables que los anillos de tres o cuatro átomos, por la **tensión de enlace** que resulta cuando los ángulos de enlace se desvían mucho del ángulo de enlace ideal de 109,5°.
- Los confórmeros silla del ciclohexano se interconvierten rápidamente entre sí; se denomina **interconversión**.
- Los enlaces **axiales** de un confórmero silla pasan a ser **ecuatoriales** en el otro confórmero, y viceversa.
- Un confórmero silla con un sustituyente ecuatorial tiene menos impedimento estérico, y por tanto es más estable, que el confórmero silla con un sustituyente axial.
- Un sustituyente axial sufre la **interacción 1,3-diaxial**, que es desfavorable.
- El confórmero más estable de un ciclohexano disustituido tiene sus sustituyentes (o al menos el mayor de ellos) en un enlace ecuatorial.
- Los isómeros cis y trans (**isomería geométrica**) son compuestos diferentes y pueden ser separados.
- Un **isómero cis** tiene sus dos sustituyentes del mismo lado del anillo; un **isómero trans**, tiene sus dos sustituyentes en lados opuestos del anillo.

PROBLEMAS

38. Dibuje una estructura condensada y su esqueleto estructural para cada uno de los siguientes compuestos:

a. *sec*-butil *terc*-butil éter
b. alcohol isoheptílico
c. *sec*-butilamina
d. 1,1-dimetilciclohexano
e. trietilamina
f. 5,5-dibromo-2-metiloctano

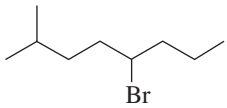
39. Ordene los siguientes compuestos de mayor a menor punto de ebullición:



40. **a.** ¿Cuál es el nombre sistemático de los siguientes compuestos?
b. Dibuje el esqueleto estructural de cada estructura condensada y escriba la estructura condensada de cada esqueleto estructural:

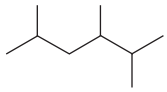
1. $(CH_3)_3CCH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

2.

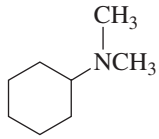


3. $(CH_3CH_2)_4C$

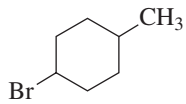
4.



5.

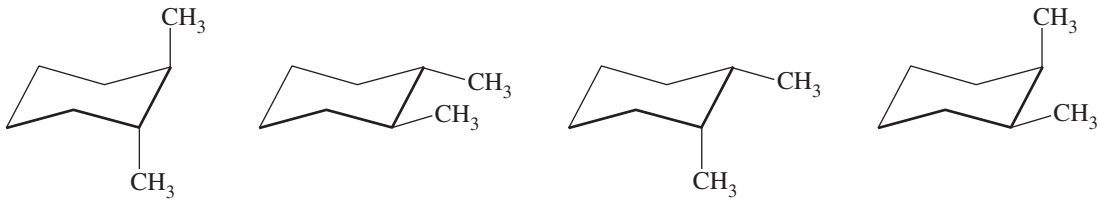


6.



7. $CH_3CHCH_2CH_3$
CH_2CH_3

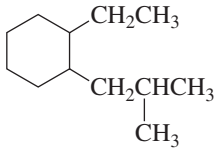
41. ¿Cuáles de los siguientes compuestos son isómeros cis?



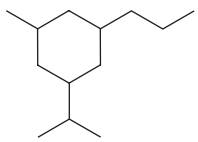
A B C D

42. **a.** ¿Cuántos carbonos primarios hay en los siguientes compuestos?
b. ¿Cuántos carbonos secundarios?
c. ¿Cuántos carbonos terciarios?

1.



2.



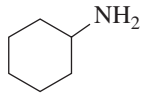
43. Asigne un nombre a las siguientes aminas e indique si son primarias, secundarias o terciarias:

a. $CH_3CH_2CH_2NCH_2CH_3$
CH_2CH_3

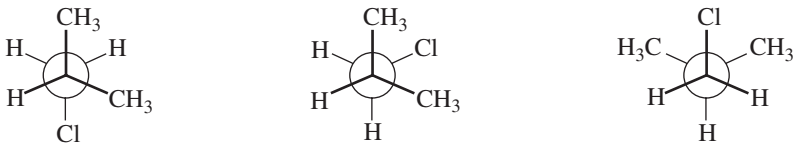
b. $CH_3CHCH_2NHCHCH_2CH_3$
CH_3 CH_3

c. $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2CHCH_3$
CH_3

d.



44. ¿Cuál de los siguientes confórmeros es el más estable?



A B C

45. ¿Cuál es el nombre de cada uno de los siguientes compuestos?

a. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}HCH_3$

b. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$

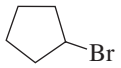
c. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HNHCH_2CH_3$

d. $CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_3$

e. $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3$

f. $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HNH_2$

g. $CH_3\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}Br$

h. 

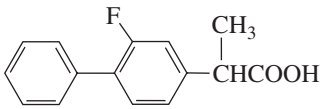
46. Dibuje la fórmula estructural de un alcano que tiene

a. seis carbonos, todos secundarios.
b. ocho carbonos, y sólo hidrógenos primarios.
c. siete carbonos con dos grupos isopropilo.

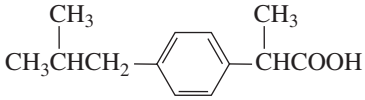
47. ¿Cuál tiene:

a. punto de ebullición más alto: ¿1-bromopentano o 1-bromohexano?
b. punto de ebullición más alto: ¿cloruro de pentilo o cloruro de isopentilo?
c. mayor solubilidad en agua: ¿1-butanol o 1-pentanol?
d. punto de ebullición más alto: ¿alcohol hexilico o metilpentiléter?
e. punto de fusión más alto: ¿hexano o isohexano?
f. punto de ebullición más alto: ¿cloruro de pentilo o alcohol pentílico?
g. punto de ebullición más alto: ¿1-bromopentano o 1-cloropentano?
h. punto de ebullición más alto: ¿dietiléter o alcohol butílico?
i. mayor densidad: ¿heptano u octano?
j. punto de ebullición más alto: ¿alcohol isopentílico o isopentilamina?
k. punto de ebullición más alto: ¿hexilamina o dipropilamina?

48. El Ansaid y el Motrin son fármacos antiinflamatorios, no esteroideos (NSAID). Los dos son poco solubles en agua, pero uno es un poco más soluble que el otro. ¿Cuál de los dos tendrá mejor solubilidad en agua?



Ansaid®

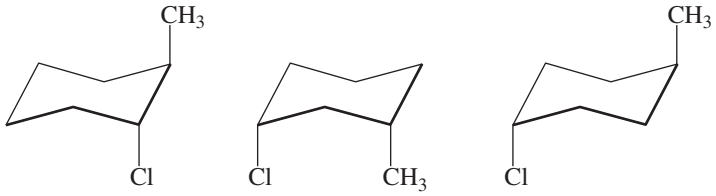


Motrin®

49. A un estudiante se le dieron varias fórmulas estructurales de distintos compuestos, y se le preguntó por sus nombres sistemáticos.¿Cuántos nombres son correctos? Corrija los que no son correctos.

a. 2,2-dimetil-4-etilheptano
b. bromuro de isopentilo
c. 3,3-diclorooctano
d. 5-etil-2-metilhexano
e. 3,5-dimetilhexano
f. 2-metil-3-propilpentano

50. ¿Cuál de los siguientes confórmeros tiene mayor energía (es el más estable)?



A B C

51. Escriba los nombres sistemáticos de todos los alcanos de fórmula molecular C_7H_{16} que no tengan ningún hidrógeno secundario.

52. Dibuje el esqueleto estructural para los siguientes compuestos:

a. 5-etil-2-metiloctano
b. 1,3-dimetilciclohexano
c. 2,3,3,4-tetrametilheptano
d. propilciclopentano

53. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones puede usarse para probar que el carbono es tetraédrico?

a. El bromuro de metilo no tiene isómeros constitucionales.
b. El tetraclorometano no tiene momento dipolar.
c. El dibromometano no tiene isómeros constitucionales.

54. Para la rotación alrededor del enlace C-3-C-4 del 2-metilhexano:

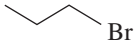
a. Dibuje la proyección Newman del confórmero más estable.
b. Dibuje la proyección Newman del confórmero menos estable.
c. ¿Alrededor de qué otro enlace carbono-carbono puede haber rotación?
d. ¿Cuántos enlaces carbono-carbono de este compuesto tienen confórmeros alternados que sean igualmente estables?

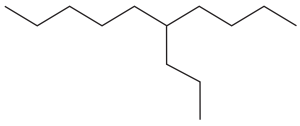
55. Dibuje todos los isómeros de fórmula molecular $C_5H_{11}Br$ (son ocho)-

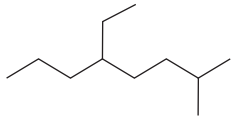
a. Díga el nombre sistemático de cada isómero.
b. Indique el nombre común de cada isómero que tenga nombre común.
c. ¿Cuántos isómeros hay que sean haluros de alquilo primarios?
d. ¿Cuántos isómeros hay que sean haluros de alquilo secundarios?
e. ¿Cuántos isómeros hay que sean haluros de alquilo terciarios?

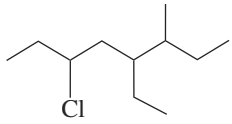
56. ¿Cuál es el nombre sistemático de cada uno de los siguientes compuestos?

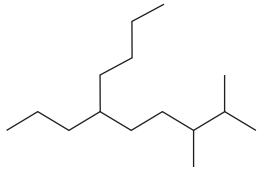
a.

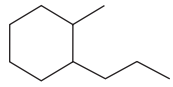
b. 

c. 

d. 

e. 

f. 

g. 

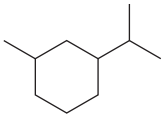
57. Dibuje los dos confórmeros silla de cada uno de los siguientes compuestos e indique cuál es el más estable:

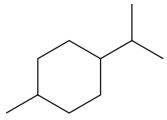
a. *cis*-1-etil-3-metilciclohexano
b. *trans*-1-etil-2-isopropilciclohexano
c. *trans*-1-etil-2-metilciclohexano
d. *cis*-1,2-dietilciclohexano
e. *cis*-1-etil-3-isopropilciclohexano
f. *cis*-1-etil-4- isopropilciclohexano

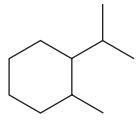
58. Dibuje los nueve isómeros constitucionales de fórmula molecular C_7H_{16}.

59. ¿Por qué los alcoholes de baja masa molecular son más solubles en agua que los alcoholes de mayor masa molecular?

60. Para los siguientes compuestos, ¿es más estable el isómero cis o el isómero trans?

a. 

b. 

c. 

61. ¿Cuántos éteres hay con fórmula molecular $C_5H_{12}O$? Dibuje sus estructuras e indique sus nombres.

62. Usando las proyecciones Newman, dibuje la conformación más estable para:

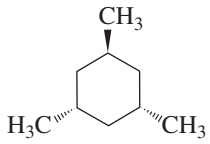
a. 3-metilpentano visto a lo largo del enlace C-2—C-3
b. 3-metilhexano visto a lo largo del enlace C-3—C-4

63. Para cada uno de los siguientes ciclohexanos disustituidos, indique la posición de los sustituyentes en sus dos confórmeros silla. Ambos sustituyentes en posición ecuatorial en uno de los confórmeros silla y ambos axiales en el otro, o un ecuatorial y uno axial en los dos confórmeros silla:

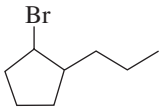
a. *cis*-1,2- **b**. *trans*-1,2- **c**. *cis*-1,3- **d**. *trans*-1,3- **e**. *cis*-1,4- **f**. *trans*-1,4-

64. ¿Qué confórmero tendrá mayor porcentaje de moléculas con dos sustituyentes ecuatoriales frente a moléculas con dos sustituyentes axiales? El *trans*-1,4-dimetilciclohexano o el *cis*-1-*terc*-butil-3-metilciclohexano.

65. Dibuje el confórmero más estable de la siguiente molécula. (Una cuña indica que el sustituyente está por encima del plano del papel, hacia el lector, y una cuña discontinua indica que el sustituyente está por debajo del plano del papel, alejándose del lector.



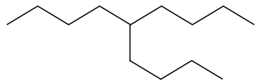
66. ¿Cuál es el nombre sistemático de cada uno de los siguientes compuestos?

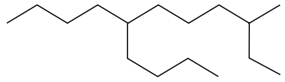
a. 

b. $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH(Br)CH_2CH_2CH_3$

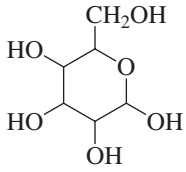
c. $CH_3CH(CH_2CH_3)CH(Cl)CH_2Cl$

d. $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_3$

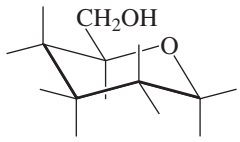
e. 

f. 

67. La forma más estable de la glucosa (azúcar de la sangre) es un anillo de seis átomos en conformación silla con sus cinco sustituyentes en posiciones ecuatoriales. Dibújese el confórmero más estable de la glucosa poniendo los grupos OH en los enlaces adecuados de la estructura de la derecha.



glucosa



68. El bromo es un átomo más grande que el cloro, pero las constantes de equilibrio de la Tabla 3.7 indican que el sustituyente cloro tiene más preferencia por una posición ecuatorial que el sustituyente bromo. Explíquelo.

69. Uno de los confórmeros silla del *cis*-1,3-dimetilciclohexano es 5,4 kcal/mol menos estable que el otro. Sabiendo que una interacción 1,3-diaxial entre un CH_3 y un H equivale a 0,87 kcal/mol de inestabilidad, ¿cuánto impedimento estérico hay en una interacción 1,3-diaxial entre dos grupos metilo?

70. Utilizando los datos del problema 69, calcule el impedimento estérico en cada confórmero silla del 1,1,3-trimetilciclohexano. ¿Qué confórmero será predominante en el equilibrio?

71. **a.** Dibuje un disgrama de energía potencial para la rotación alrededor del enlace Cl-C del 1,2-dicloroetano, de 360°, empezando con el cofórmero menos estable. El confórmero anti es 1,2 kcal/mol más estable que un confórmero gauche. Un confórmero gauche tiene dos barreras de energía, de 5,2 kcal/mol y 9,3 kcal/mol.
b. Dibuje el confórmero que estaría presente en mayor concentración.
c. ¿Cuánto más estable es el confórmero alternado más estable que el confórmero eclipsado más estable?
d. ¿Cuánto más estable es el confórmero alternado más estable que el confórmero eclipsado menos estable?

4 Isomería: disposición de los átomos en el espacio

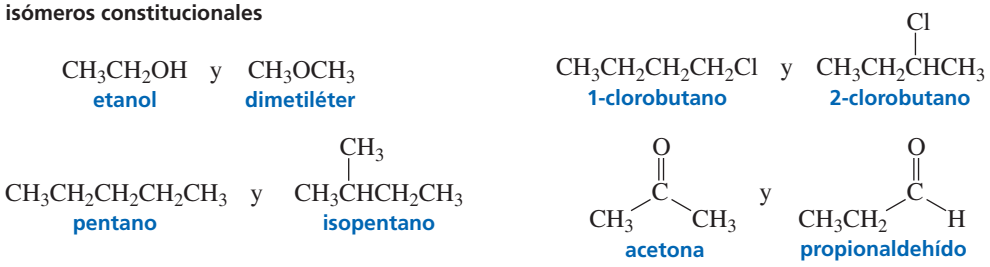
Imagen especular

En este capítulo se explica por qué el intercambio de dos grupos unidos a un carbono puede tener un efecto muy importante en las propiedades fisiológicas de un compuesto. Por ejemplo, intercambiando un hidrógeno y un grupo metilo el componente activo de un inhalador Vicks se convierte en metanfetamina, una droga que en las calles se conoce con el nombre de «speed». El mismo cambio en el componente activo del Aleve, un analgésico, se convierte en un compuesto extremadamente tóxico para el hígado.

Se van a estudiar los **isómeros**; compuestos con la misma fórmula molecular pero estructuras diferentes. Hay dos clases de isómeros: *isómeros constitucionales* y *estereoisómeros*.

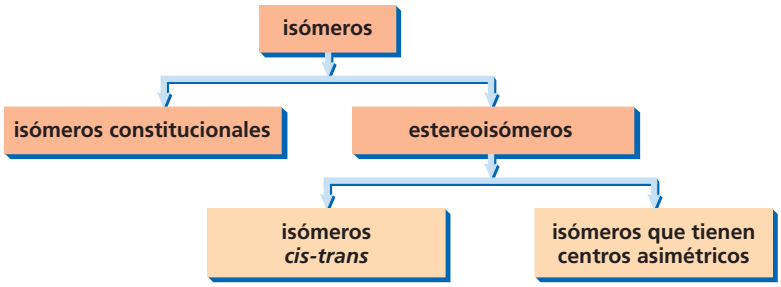
Los **isómeros constitucionales** difieren en la forma en que están unidos sus átomos. Por ejemplo, el etanol y el dimetiléter son isómeros constitucionales porque ambos tienen la misma fórmula molecular, C_2H_6O, pero sus átomos están conectados de diferente manera (el oxígeno del etanol está unido a un carbono y a un hidrógeno, mientras que en el dimetiléter está unido a dos carbonos).

isómeros constitucionales



Los **estereoisómeros** tienen sus átomos interconectados de la misma manera, pero difieren en la colocación en el espacio. Igual que los isómeros constitucionales, los isómeros se pueden separar porque son compuestos distintos, pero para interconvertirse hay

que romper enlaces. Hay dos clases de estereoisómeros: los *isómeros cis-trans* y los isómeros que tienen *centros asimétricos*.



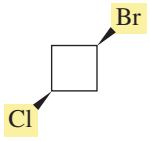
PROBLEMA 1♦

a. Dibuje tres isómeros constitucionales con fórmula molecular, C_3H_8O.
b. ¿Cuántos isómeros constitucionales se pueden dibujar para el $C_4H_{10}O$?

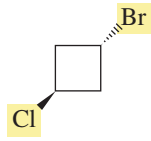
4.1 LA ISOMERÍA *CIS-TRANS* RESULTA DE UNA ROTACIÓN RESTRINGIDA

El primer tipo de isomería que se va a estudiar es el de los **isómeros cis-trans** (**isomería geométrica**). Estos isómeros resultan de una rotación restringida. Las rotaciones restringidas se producen o bien por una *estructura cíclica*, o por un *doble enlace*.

Se ha visto que como consecuencia de una rotación restringida alrededor de los enlaces del anillo, los compuestos cíclicos con dos sustituyentes unidos a carbonos diferentes tienen isómeros *cis* y *trans* (Sección 3.13). *El isómero cis tiene los dos sustituyentes del mismo lado del anillo, y el isómero trans tiene sus sustituyentes en lados opuestos del anillo*. (Una cuña negrita representa un enlace que apunta hacia fuera del plano del papel, hacia el lector, y una cuña discontinua representa un enlace que apunta hacia fuera del plano del papel, pero hacia el lado opuesto al lector.)



***cis*-1-bromo-3-clorociclobutano**



***trans*-1-bromo-3-clorociclobutano**

***cis*-1,4-dimetilciclohexano**

***trans*-1,4-dimetilciclohexano**

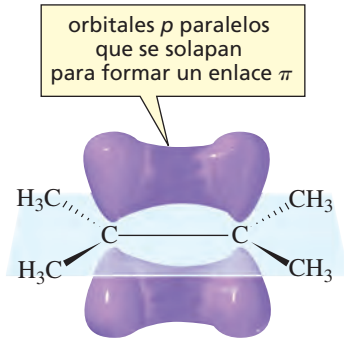
PROBLEMA 2

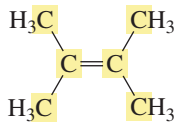
Dibuje los isómeros *cis* y *trans* de los siguientes compuestos:

a. 1-bromo-4-clorociclohexano **b.** 1-etil-3-metilciclobutano

Los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono también pueden tener isómeros *cis* y *trans*. La estructura del compuesto más pequeño con un doble enlace carbono-carbono (eteno) se describió en la Sección 1.8, donde se vio que el doble enlace está formado por un enlace σ y un enlace π. El enlace π se forma por solapamiento lateral de dos orbitales *p* paralelos, uno de cada carbono. Los otros compuestos con dobles enlaces carbono-carbono tienen estructuras similares.

Como tres puntos determinan un plano, cada carbono sp^2 y los dos átomos unidos a él por enlaces simples, definen un plano. Para conseguir el máximo solapamiento orbital-orbital, los dos orbitales *p* deben estar perfectamente paralelos. Para que los dos orbitales *p* estén perfectamente paralelos, los seis átomos del sistema «doble enlace» deben estar en el mismo plano.

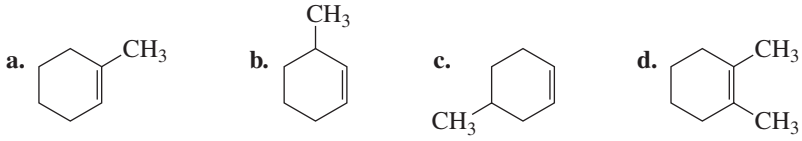




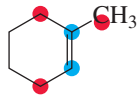
los seis átomos de carbono están en el mismo plano

PROBLEMA 3 Resuelto

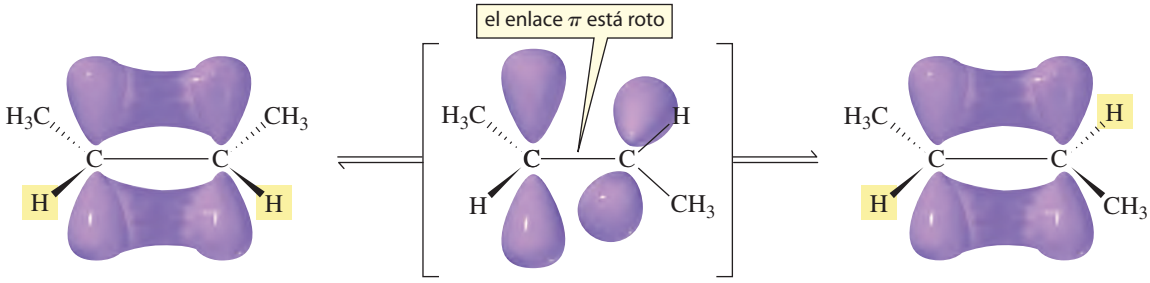
¿Cuántos carbonos están en el plano del doble enlace en cada uno de los siguientes compuestos:



Solución a 3a En este sistema de doble enlace hay cinco carbonos: los dos carbonos sp^2 (indicados con círculos azules) y los tres carbonos unidos a los carbonos sp^2 (indicados con círculos rojos).

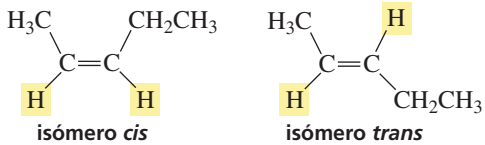


La rotación alrededor del doble enlace no se produce fácilmente porque habría que romper el enlace π, es decir, los orbitales p dejarían de estar paralelos (Figura 4.1). Por consiguiente, la barrera de energía en la rotación alrededor del doble enlace es mayor (aproximadamente 62 kcal/mol) que la barrera de energía en la rotación alrededor de un simple enlace, que es de 2,9 kcal/mol, aproximadamente (Sección 3.9).



▲ **Figura 4.1**
La rotación alrededor de un doble enlace carbono-carbono rompe el enlace π.

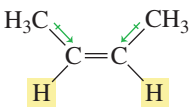
Como consecuencia de la alta barrera de energía en la rotación alrededor del doble enlace carbono-carbono, un compuesto con doble enlace carbono-carbono puede existir en dos formas distintas: los dos hidrógenos unidos a los carbonos sp^2 pueden estar del mismo lado del doble enlace, o en lados opuestos del doble enlace.



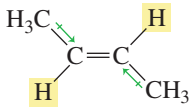
isómero *cis* isómero *trans*

El compuesto que tiene los dos hidrógenos del mismo lado del doble enlace se llama **isómero *cis***; el compuesto que tiene un hidrógeno de cada lado del doble enlace se llama **isómero *trans*.** Obsérvese que los isómeros *cis* y *trans* tienen la misma fórmula molecular y los átomos unidos de la misma forma, pero tienen diferentes *configuraciones*: difieren en la orientación espacial de los átomos.

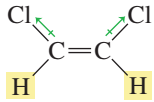
Los isómeros *cis* y *trans* se pueden separar uno de otro porque son diferentes compuestos con diferentes propiedades físicas; por ejemplo, tienen diferentes puntos de ebullición y diferentes momentos dipolares.



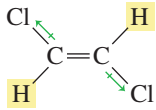
isómero *cis*
bp = 3,7 °C



isómero *trans*
bp = 0,9 °C



isómero *cis*
bp = 60,3 °C



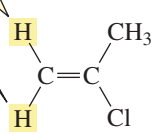
isómero *trans*
bp = 47,5 °C

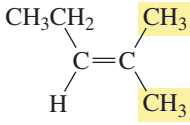
Obsérvese que los isómeros *trans*, al contrario que los isómeros *cis*, tienen momento dipolar (μ) nulo, porque los momentos dipolares de los enlaces individuales se cancelan (Sección 1.15).

Si uno de los carbonos sp^2 posee dos sustituyentes idénticos, el compuesto no puede tener isomería *cis-trans*.

Obsérvese que intercambiando dos grupos en uno de los carbonos sp^2 (por ejemplo, el CH_3 y el H del isómero *cis* de la izquierda), el isómero *cis* se transforma en el isómero *trans*. Además, si los dos grupos de un carbonos sp^2 son iguales, el compuesto no tiene isomería *cis-trans*.

En estos compuestos no es posible la isomería cis-trans porque los dos sustituyentes de uno de los carbonos son iguales





PROBLEMA 4

a. ¿Cuáles de los siguientes compuestos tienen isomería *cis-trans*?
b. Para los que sí tienen isomería *cis-trans*, dibuje y diga el nombre de los compuestos.

1. $CH_3CH{=}CHCH_2CH_2CH_3$

2. $CH_3CH_2C(CH_2CH_3){=}CHCH_3$

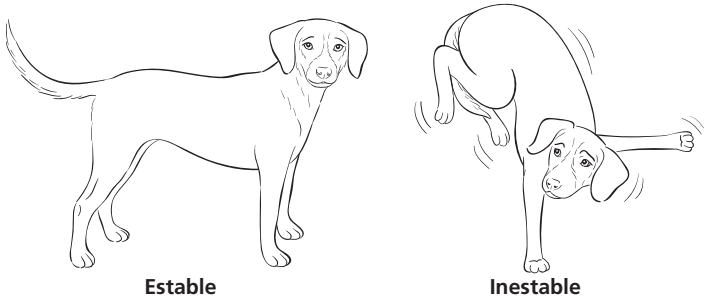
3. $CH_3CH{=}CHCH_3$

4. $CH_3CH_2CH{=}CH_2$

No deben confundirse los términos *conformación* y *configuración*.

- Conformaciones (o confórmeros) son las diferentes ordenaciones espaciales de un mismo compuesto (por ejemplo, los confórmeros anti y gauche; Sección 3.9). Los confórmeros no se pueden separar pero unos son más estable que otros.

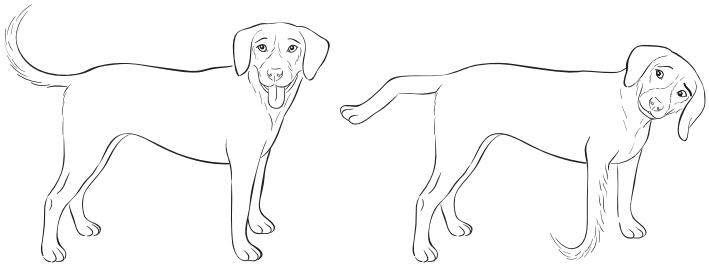
Conformaciones diferentes



Estable **Inestable**

- Compuestos con diferentes configuraciones (estereoisómeros) son compuestos diferentes (por ejemplo, los isómeros *cis-trans*). Se pueden separar y para interconvertir los compuestos es necesario romper enlaces.

Configuraciones diferentes



PROBLEMA 5

Dibuje el esqueleto estructural de todos los compuestos del problema 4, incluyendo los isómeros *cis-trans*.

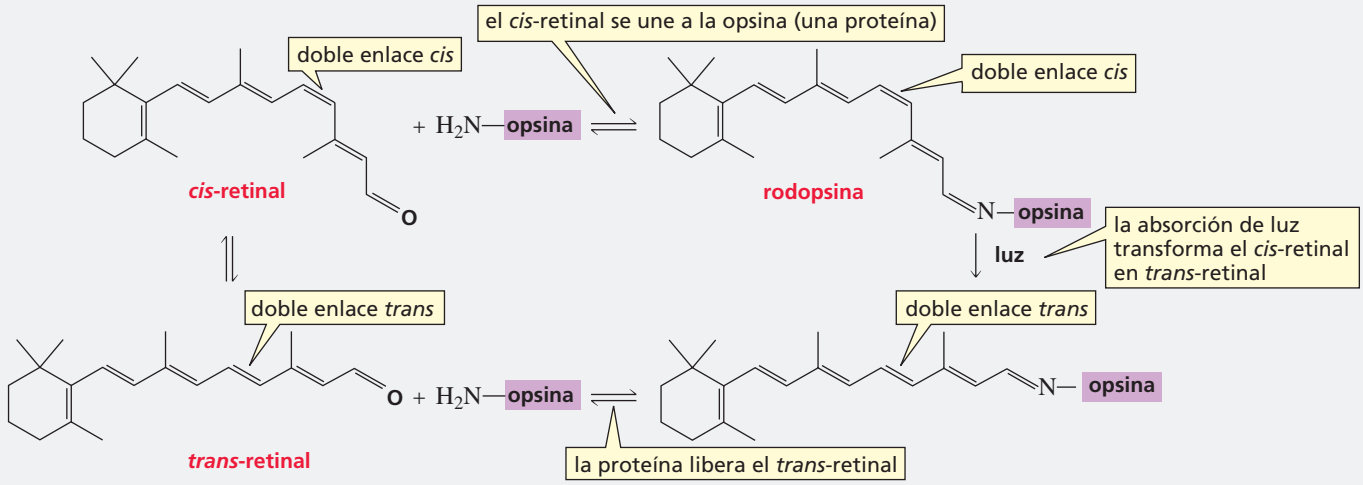
PROBLEMA 6

Dibuje tres compuestos de fórmula molecular C_5H_{10} que tengan un doble enlace carbono-carbono pero que no tengan isomería *cis-trans*.

Interconversión *cis-trans* en la visión

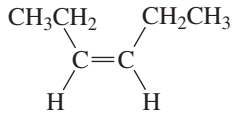
vista interior del ojo humano

Nuestra capacidad de ver depende, en parte, de una interconversión entre isómeros *cis-trans* que tiene lugar en nuestros ojos. Una proteína llamada opsina se une al *cis*-retinal (formado a partir de la vitamina A) en las células fotoreceptoras de la retina, llamadas bastones, para formar la rodopsina. Cuando la rodopsina absorbe luz, un doble enlace se interconvierte de la configuración *cis* a *trans*, desencadenando un impulso nervioso que juega un importante papel en la visión. El *trans*-retinal se libera de la opsina y posteriormente se isomeriza a *cis*-retinal para iniciar un nuevo ciclo. Para generar un impulso nervioso se necesitan un grupo de una 500 células bastones realicen entre cinco y siete isomerizaciones de rodopsina por cada célula, en décimas de segundo.

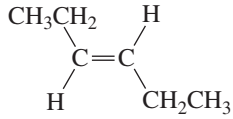


4.2 NOMENCLATURA DE ISÓMEROS GEOMÉTRICOS. SISTEMA *E,Z*

Se ha visto que los isómeros geométricos de un alcano se nombran como *cis* y *trans*; *si los hidrógenos están del mismo lado del doble enlace, es el isómero cis; si los hidrógenos están en lados opuestos del doble enlace, es el isómero trans* (Sección 4.1).

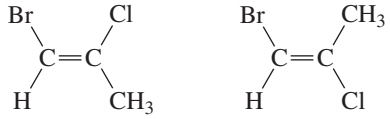


isómero *cis*



isómero *trans*

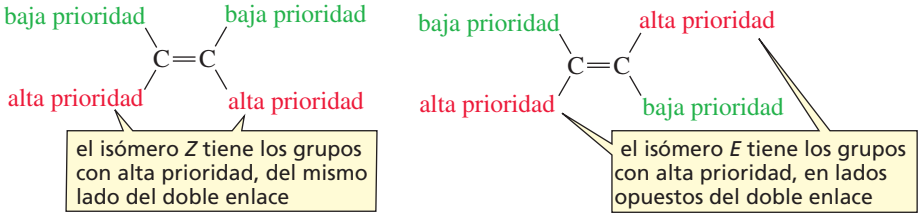
Pero ¿cómo se nombran los isómeros geométricos del siguiente compuesto?



¿cuál es el isómero *cis* y cuál el *trans*?

El sistema de nomenclatura *E,Z* se desarrolló para los alquenos que no tienen un hidrógeno unido a cada carbono sp^2.*

Para nombrar los isómeros con el sistema *E,Z* hay que determinar en primer lugar las prioridades relativas de los dos grupos unidos a un carbono sp^2 y después las prioridades relativas de los dos grupos unidos al otro carbono sp^2. (Las reglas para asignar las prioridades relativas se explican a continuación.)



El isómero *Z* tiene los grupos con alta prioridad del mismo lado.

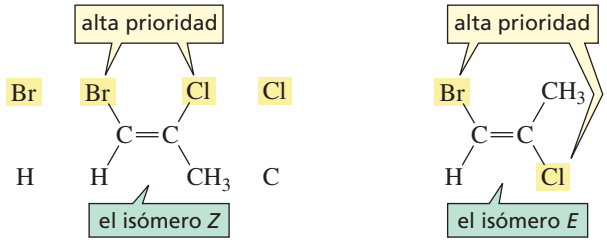
El isómero *E* tiene los grupos con alta prioridad en lados opuestos.

Si los dos grupos con alta prioridad (uno de cada carbono) están del mismo lado del doble enlace, el isómero es el isómero *Z* (del alemán *zusammen*; «juntos»). Si los dos grupos con alta prioridad están en lados opuestos del doble enlace, el isómero es el isómero *E* (del alemán *entgegen*; «opuestos»).

Las prioridades relativas de los dos grupos unidos a un carbono sp^2 se asignan con las siguientes reglas:

1. La prioridades relativas dependen del números atómicos de los átomos unidos directamente al carbono sp^2. Cuanto mayor es el número atómico, más alta es la prioridad.

Por ejemplo, en el isómero de la izquierda (a continuación) el carbono sp^2 de la izquierda está unido a un Br y a un H; el Br tiene mayor número atómico, por tanto, el **Br** tiene prioridad más alta.



Cuanto mayor es el número atómico del átomo unido al carbono sp^2, mayor es la prioridad del sustituyente.

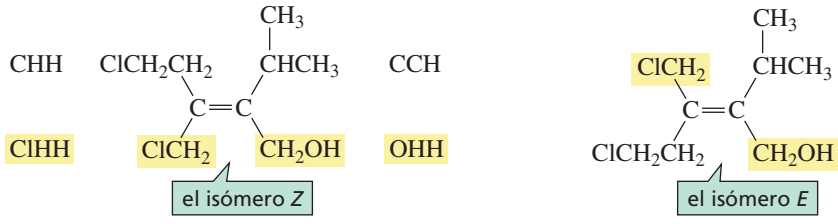
El carbono sp^2 de la derecha está unido a un Cl y a un C; el Cl tiene mayor número atómico, por tanto el **Cl** tiene prioridad más alta. (Obsérvese que se usa el número atómico del C, no la masa del grupo CH_3, porque las prioridades se basan en los números atómicos, *no* en las masas de los grupos.)

Por tanto, en el isómero de la izquierda, los grupos con más alta prioridad (Br y Cl) están del mismo lado del doble enlace, el isómero es el **isómero** *Z*. En el isómero de la derecha tiene los grupos con más alta prioridad en lados opuestos del doble enlace, por lo que es un **isómero** *E*.

2. Si los dos átomos unidos a un carbono sp^2 son iguales (hay un «empate»), se comparan los números atómicos de los átomos unidos a esos átomos «empatados».

Por ejemplo, en el isómero de la izquierda (a continuación), los dos átomos unidos al carbono sp^2 de la izquierda son carbonos (de un grupo CH_2Cl y un grupo CH_2CH_2Cl), por tanto hay un vínculo.

Si los átomos unidos al carbono sp^2 son iguales, se comparan los números atómicos de los átomos unidos a los átomos empatados; el que tenga mayor número atómico pertenece al grupo con más alta prioridad.



* La IUPAC recomienda la nomenclatura *E,Z* para todos los alquenos. Pero todavía hay mucha gente que sigue usando los prefijos *cis* y *trans* para las moléculas sencillas.

El C del grupo CH_2Cl está unido a un **Cl,** un **H** y un **H**; y el C del grupo CH_2CH_2Cl está unido a un **C,** un **H** y un **H**. El Cl tiene mayor número atómico que el C, por lo que el grupo CH_2Cl tiene mayor prioridad.

Los dos átomos unidos al carbono sp^2 son C (uno de un grupo CH_2OH y otro de un grupo $CH(CH_3)_2$), por lo que también hay un empate de este lado. El C del grupo CH_2OH está unido a un **O,** un **H** y un **H**; y el C del grupo $CH(CH_3)_2$) está unido a un **C,** un **C** y un **H**. De estos seis átomos, el O es el que tiene mayor número atómico, por lo tanto el grupo **CH_2OH** es el que tiene más alta prioridad. (Obsérvese que no se suman los números atómicos, sino que se toma el átomo individual con mayor número atómico.) En la figura se muestran los isómeros *E* y *Z*.

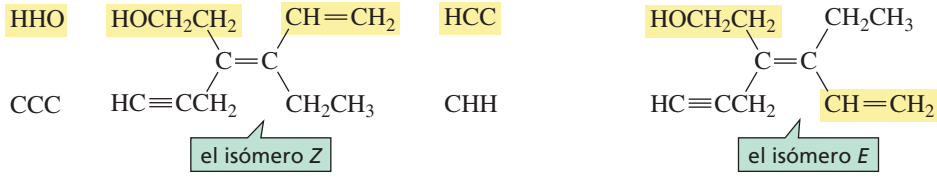
3. Si un átomo está unido a otro por un doble enlace, el sistema de prioridades lo considera como si estuviese unido a dos átomos iguales por enlaces simples. Si un átomo está unido a otro por un triple enlace, el sistema de prioridades lo considera como si estuviese unido a tres átomos iguales por enlaces simples.

Si un átomo está unido a otro por un doble enlace, se trata como si estuviese unido a dos átomos iguales por enlaces simples.

Si un átomo está unido a otro por un triple enlace, se trata como si estuviese unido a tres átomos iguales por enlaces simples.

Se cancelan los átomos iguales de los dos grupos y se usan los átomos remanentes para determinar el grupo con más alta prioridad.

Por ejemplo, en el isómero de la izquierda (a continuación), el carbono sp^2 de la izquierda está unido a un grupo CH_2CH_2OH y a un grupo $CH_2C{\equiv}CH$:



Como los átomos unidos al carbono sp^2 son ambos C, hay empate. Cada uno de los carbonos está unido a un **C,** un **H** y un **H**, por lo que hay un segundo empate. Para desempatar hay que comparar los átomos unidos a los grupos CH_2. Uno de esos grupos es el CH_2OH y el otro es $C{\equiv}CH$; el C del grupo CH_2OH está unido a un **O,** un **H** y un **H;** el C del triple enlace se considera como unido a un **C,** un **C** y un **C**. De los seis átomos el O es el que tiene mayor número atómico, por lo tanto, el grupo **CH_2CH_2OH** es el que tiene más alta prioridad.

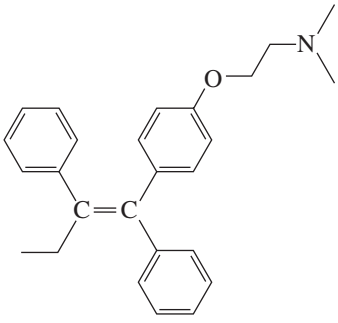
Los dos átomos unidos al carbono sp^2 de la derecha también están empatados. El primer carbono del grupo CH_2CH_3 está unido a un **C,** un **H** y un **H**; el primer carbono del grupo $CH{=}CH_2$ está unido a un H y a un C con un doble enlace, por lo que se considera unido a un **H,** un **C** y un **C**. Se cancela un **C** de cada uno de los grupos, quedando **H** y **H** en el grupo CH_2CH_3 y **H, C** en el grupo $CH{=}CH_2$. Como el C tiene mayor número atómico que el H, el grupo **$CH{=}CH_2$** tiene más alta prioridad.

PROBLEMA 7♦

¿Cuál es la prioridad relativa de cada uno de estos sustituyentes?

a. —Br —I —OH —CH_3

b. —CH_2CH_2OH —OH —CH_2Cl —$CH{=}CH_2$



tamoxifeno

PROBLEMA 8♦

El tamoxifeno ralentiza el crecimiento de algunos tumores de mama, uniéndose a los receptores de estrógenos. ¿Se trata de un isómero *E* o *Z*?

PROBLEMA 9

Dibuje y escriba el nombre de los isómeros *E* y *Z* de cada uno de los siguientes compuestos:

a. $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$

b. $CH_3CH_2C(Cl){=}CHCH_2CH_3$

c. $CH_3CH_2CH_2CH_2$ | $CH_3CH_2C{=}CCH_2Cl$ | CH_3CHCH_3

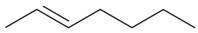
d. $HOCH_2CH_2C(O{=}CH){=}CC{\equiv}CH(C(CH_3)_3)$

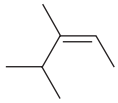
PROBLEMA 10

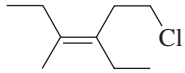
Dibuje el esqueleto estructural de cada uno de los s isómeros del problema 9.

PROBLEMA 11♦

Escriba el nombre de los siguientes compuestos:

a. 

b. 

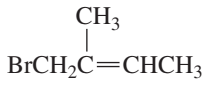
c. 

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

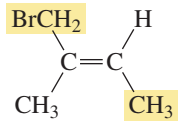
Dibujo de estructuras *E, Z*

Dibuje la estructura del (*E*)-1-bromo-2-metil-2-buteno

Primero conviene dibujar la estructura del compuesto sin especificar el isómero que es, para ver qué sustituyentes están unidos a cada carbono sp^2. Después hay que determinar las prioridades relativas de los grupos unidos a cada carbono sp^2.



El carbono sp^2 de la izquierda está unido a un CH_3 y a un CH_2Br, que tiene la prioridad más alta. El carbono sp^2 de la derecha está unido a un CH_3 y a un H, el CH_3 tiene la prioridad más alta. Para dibujar el isómero E se deben poner los dos sustituyentes de más alta prioridad en lados opuestos del doble enlace.



Ahora se puede aplicar la misma estrategia para resolver el problema 12.

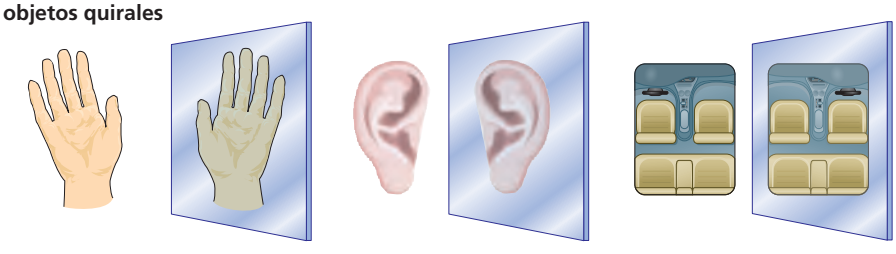
PROBLEMA 12

Dibuje la estructura del (*Z*)-2,3-dimetil-3-hepteno.

4.3 UN OBJETO QUIRAL TIENE UNA IMAGEN ESPECULAR NO SUPERPONIBLE

¿Por qué no se puede poner el zapato derecho en el pie izquierdo? ¿Por qué no se puede poner el guante derecho en la mano izquierda? Porque las manos, los pies, los guantes y los zapatos tienen su forma derecha y su forma izquierda. Un objeto con versiones derecha e izquierda se dice que es **quiral** (del griego «cheir» que significa mano).

Un objeto quiral tiene una *imagen especular no superponible*. En otras palabras, su imagen en un espejo no es exactamente igual que el objeto. Una mano es quiral porque poniendo la mano derecha frente a un espejo, se ve una mano izquierda, la imagen no es igual a la mano derecha (Figura 4.2).



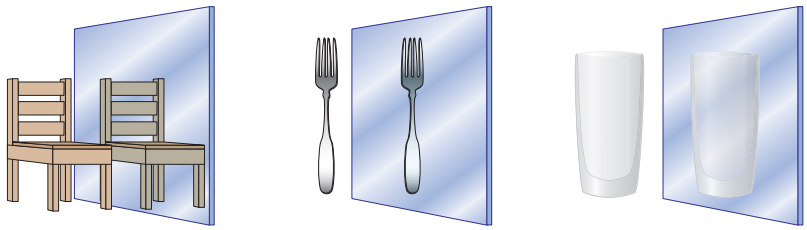
◀ Figura 4.2a
Un objeto quiral no es igual a su imagen en un espejo; son objetos no superponibles.

Una molécula quiral tiene una imagen especular no superponible.

Una molécula aquiral tiene una imagen especular que es superponible.

Por el contrario, una silla no es quiral; la imagen de la silla en el espejo es igual a la silla misma. Los objetos que no son quirales se dice que son aquirales. Un objeto aquiral tiene una *imagen especular superponible* (Figura 4.2b).

objetos aquirales



▶ Figura 4.2b
Un objeto aquiral es idéntico a su imagen en el espejo; son superponibles.

PROBLEMA 13♦

¿Cuáles de estos objetos son quirales?

a. una carretilla **b.** un zapato **c.** una uña **d.** un tornillo

4.4 LA QUIRALIDAD DE UNA MOLÉCULA SE DEBE A UN CENTRO ASIMÉTRICO

No sólo los objetos pueden ser quirales. Las moléculas también pueden ser quirales. *La causa de la quiralidad de una molécula es la existencia de un centro asimétrico.*

Un **centro asimétrico** (también llamado centro quiral, o centro estereogénico, o estereocentro) es un átomo unido a cuatro grupos diferentes. Cada uno de los siguientes compuestos tiene un centro asimétrico que está indicado por un asterisco.

C unido a H, OH, propilo y butilo

$CH_3CH_2CH_2\overset{*}{C}HCH_2CH_2CH_2CH_3$
OH

4-octanol

C unido a H, Br, etilo y metilo

$CH_3\overset{*}{C}HCH_2CH_3$
Br

2-bromobutano

C unido a H, metilo, etilo e isobutilo

$CH_3CH\overset{*}{C}HCH_2CHCH_2CH_3$
CH₃ CH₃

2,4-dimetilhexano

Una molécula con un centro asimétrico es quiral.

PROBLEMA 14♦

¿Cuál de los siguientes compuestos tiene un centro asimétrico?

a. $CH_3CH_2\underset{Cl}{C}HCH_3$

b. $CH_3CH_2\underset{CH_3}{C}HCH_3$

c. $CH_3CH_2\underset{Br}{\overset{CH_3}{C}}CH_2CH_2CH_3$

d. CH_3CH_2OH

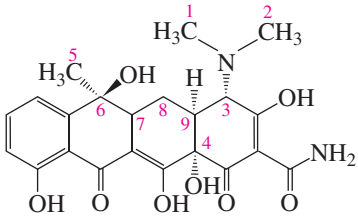
e. $CH_3CH_2\underset{Br}{C}HCH_2CH_3$

f. $CH_2{=}CH\underset{NH_2}{C}HCH_3$

PROBLEMA 15 Resuelto

La tetraciclina es un antibiótico de amplio espectro porque es activa frente a una gran variedad de bacterias. ¿Cuántos centros asimétricos tiene la tetraciclina?

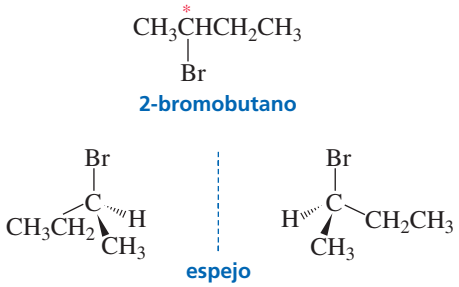
Solución Como un centro asimétrico debe tener cuatro grupos diferentes unidos a él, solamente los carbonos sp^3 pueden ser centros asimétricos. Por consiguiente, se debe empezar por localizar todos los carbonos sp^3 de la molécula. (Están numerados en rojo.) La tetraciclina tiene nueve carbonos sp^3. Cuatro de ellos (1, 2, 5, y 8) no son centros asimétricos porque no están enlazados a cuatro grupos diferentes. Por tanto, la tetraciclina tiene cinco centros asimétricos (3, 4, 6, 7, y 9).



tetraciclina

4.5 ISÓMEROS CON UN CENTRO ASIMÉTRICO

Un compuesto con un centro asimétrico, como el 2-bromobutano, puede existir con dos estereoisómeros. Los dos estereoisómeros son análogos a una mano izquierda y una mano derecha. Imaginando un espejo entre los dos estereoisómeros, cada uno es la imagen especular del otro. Es más, no son imágenes especulares superponibles, lo cual los hace moléculas diferentes.

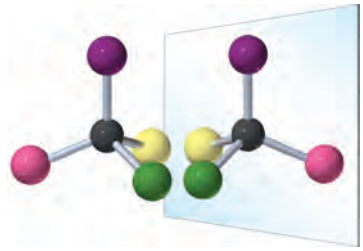


2-bromobutano

espejo

los dos estereoisómeros del 2-bromobutano

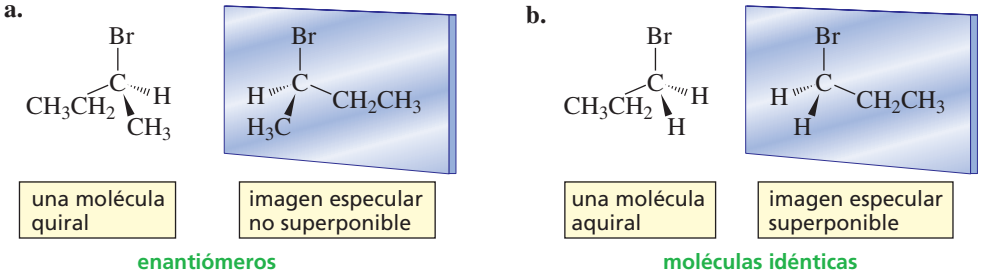
enantiómeros



imágenes especulares no superponibles

Las moléculas que son imágenes especulares no superponibles, se llaman **enantiómeros** (del griego *enantion* que significa «opuesto»). Por lo tanto, los dos estereoisómeros del 2-bromobutano son enantiómeros.

Una molécula que tiene una imagen especular *no superponible*, como un objeto que tiene una imagen especular *no superponible*, es *quiral* (Figura 4.3a). Es decir, cada uno de los dos enantiómeros son quirales. Una molécula que tiene una imagen especular *superponible*, como un objeto que tiene una imagen especular *superponible*, es *aquiral* (Figura 4.3b). Obsérvese que la quiralidad es una propiedad del objeto o de la molécula completa.



◀ Figura 4.3

(a) Una molécula quiral tiene una imagen especular no superponible.

(b) Una molécula aquiral tiene una imagen especular superponible. Para ver que la molécula aquiral es superponible con su imagen especular, basta rotar mentalmente la molécula en el sentido de las agujas del reloj.

PROBLEMA 16♦

¿Cuál de los compuestos del problema 14 puede existir como enantiómero?

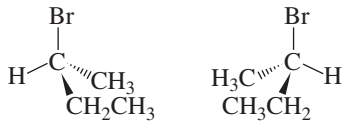
4.6 DIBUJO DE ENANTIÓMEROS

Los enantiómeros se suelen dibujar usando *fórmulas en perspectiva*. Una **fórmula en perspectiva** muestra dos de los enlaces del centro asimétrico en el plano del papel, un enlace como una cuña en negrita, que apunta hacia el lector (que se sale fuera del papel) y el cuarto enlace como una cuña discontinua que apunta hacia fuera del papel en dirección contraria al lector. Las dos cuñas deben ser adyacentes. Cuando se dibuja el primer enantiómero los cuatro grupos unidos al centro asimétrico, se pueden colocar en cualquier orden, pero el segundo enantiómero debe dibujarse de forma que sea la imagen especular del primero.

Una cuña negrita representa un enlace que se sale del plano del papel, hacia el lector.

Una cuña discontinua representa un enlace que se sale del plano del papel, alejándose del lector.

Cuando se dibuja una fórmula en perspectiva, los dos enlaces en el plano del papel deben ser contiguos; ni la cuña negrita ni la cuña discontinua deben dibujarse entre ellos.



fórmulas en perspectiva de los enantiómeros del 2-bromobutano

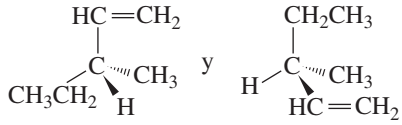
PROBLEMA 17

Dibuje los enantiómeros de los siguientes compuestos usando fórmulas en perspectiva:

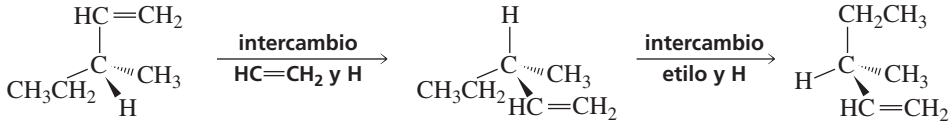
a. $CH_3CH(Br)CH_2OH$ **b.** $ClCH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ **c.** $CH_3CH(OH)CH(CH_3)CH_3$

PROBLEMA 18 Resuelto

¿Qué representan las siguientes estructuras: compuestos idénticos o par de enantiómeros?



Solución Para transformar un enantiómero en otro, basta intercambiar dos átomos o grupos unidos al centro asimétrico. Intercambiando dos átomos o grupos unidos al centro asimétrico, por segunda vez, se vuelve al compuesto original. Como para transformar una estructura en la otra, es necesario intercambiar dos grupos unidos al centro asimétrico, dos veces, se concluye que las dos estructuras representan el mismo compuesto.

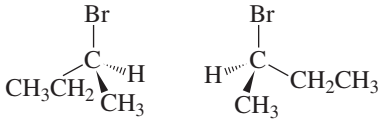


En la Sección 4.7 se verá otra forma de determinar si dos estructuras representan compuestos idénticos o enantiómeros.

4.7 NOMENCLATURA DE ENANTIÓMEROS. SISTEMA *R,S*

Para nombrar los diferentes estereoisómeros de un compuesto como el 2-bromobutano se necesita un sistema de nomenclatura que indique la posición de los átomos o grupos alrededor del centro asimétrico. Se utilizan las letras *R* y *S* para este fin. En un par de enantiómeros con un centro asimétrico, uno tendrá la **configuración** *R* y el otro tendrá la **configuración** *S*.

Como ejemplo se verá la determinación de la configuración de los enantiómeros del 2-bromobutano:

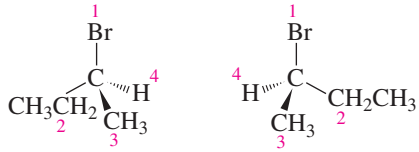


los enantiómeros del 2-bromobutano

1. **Prioridades de los grupos (o átomos) unidos al centro asimétrico.** Los números atómicos de los átomos unidos directamente al centro asimétrico determinan las prioridades relativas. Cuanto más alto sea el *número atómico* del átomo, más alta es la prioridad. (Esto recuerda las prioridades relativas del sistema *E*,*Z*, porque en realidad, las prioridades fueron diseñadas para el sistema *R*,*S* y posteriormente adoptadas para el sistema *E*,*Z*.) Por consiguiente, el bromo tiene la más alta prioridad (1), el grupo etilo tendrá la segunda prioridad más alta (2), el gripo metilo la tercera (3) y el hidrógeno tendrá la más baja (4). (Véase la sección 4.2 si no se entiende la asignación de estas prioridades.)

Cuanto mayor sea el número atómico del átomo unido directamente al centro asimétrico, mayor será la prioridad de ese sustituyente.

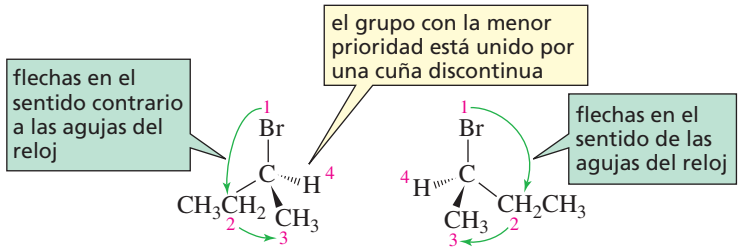
Si los átomos unidos al centro asimétrico son iguales, se comparan los átomos unidos a estos átomos.



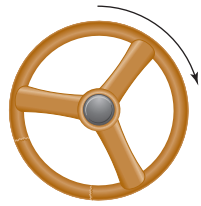
2. ***Si el grupo (o átomo) con la prioridad más baja (4) está unido por una cuña discontinua***, dibuje una flecha curva desde el grupo (o átomo) con la prioridad más alta (1), hasta el grupo segundo en prioridad (2) y después otra flecha al grupo de prioridad (3). Si las flechas apuntan en el sentido de las agujas del reloj, el compuesto tiene la configuración *R*. (R del latín: *rectus*, que significa «derecha».) Si las flechas apuntan en el sentido contrario de las agujas del reloj, el compuesto tiene la configuración *S*. (S del latín: *sinister*, que significa «izquierda».) Al nombre sistemático del compuesto se le precede con la letra *R* o *S* entre paréntesis.

El sentido de las agujas del reloj identifica la configuración *R* si el sustituyente de menor prioridad está detrás del plano del papel (cuña discontinua).

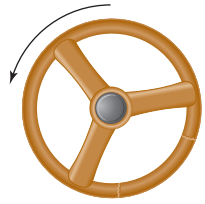
El sentido contrario de las agujas del reloj identifica la configuración *S* si el sustituyente de menor prioridad está detrás del plano del papel (cuña discontinua).



(*S*)-2-bromobutano (*R*)-2-bromobutano

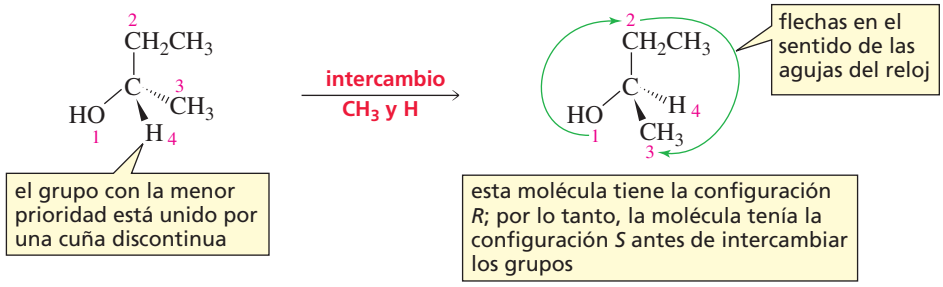


giro a la derecha



giro a la izquierda

3. ***Si el grupo (o átomo) con la prioridad más baja (4) no está unido por una cuña discontinua***, se debe intercambiar el grupo 4 con el grupo unido con una cuña discontinua. A continuación, volver al punto **2**, trazando una flecha curva de (1) a (2) y a (3). Si las flechas apuntan en el sentido de las agujas del reloj, el compuesto con los grupos intercambiados tiene la configuración *R*. Por consiguiente, el compuesto original, antes de intercambiar los grupos, tiene la configuración *S*. (Véase el problema 18.)



Si se olvida la dirección que corresponde a cada configuración, imagínese conduciendo un vehículo y girando el volante en el sentido de las agujas del reloj para girar a la derecha, o girando el volante en el sentido contrario a las agujas del reloj para girar a la izquierda.

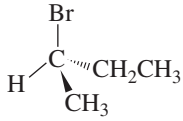
PROBLEMA 19♦

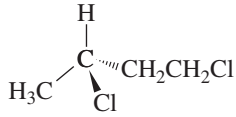
¿Cuál es la prioridad relativa a los grupos o átomos de cada uno de estos conjuntos de sustituyentes?

a.	$-CH_2OH$	$-CH_3$	$-H$	$-CH_2CH_2OH$
b.	$-CH_2Br$	$-OH$	$-CH_3$	$-CH_2OH$
c.	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2Br$	$-Cl$	$-CH_2CH_2CH_2Br$

PROBLEMA 20♦

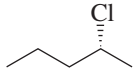
¿Cuál es el nombre de los siguientes compuestos?

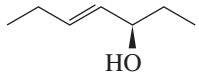
a. 

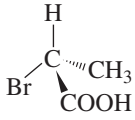
b. 

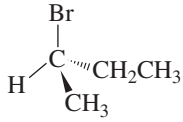
PROBLEMA 21 Resuelto

¿Qué configuración (*R* o *S*) tienen los siguientes compuestos?

a. 

c. 

b. 

d. 

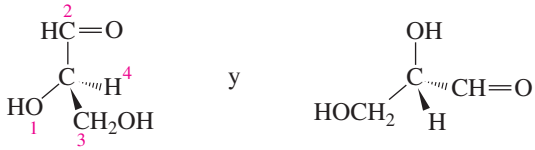
Solución a 21a Primero habrá que añadir la cuña negrita que no está representada porque conecta un H. La cuña que falta se puede dibujar a la derecha o a la izquierda de la cuña discontinua. (Recuérdese que ambas cuñas deben ser adyacentes.)

Como el grupo con menor prioridad no está unido con la cuña discontinua, se intercambia el Cl y el H de manera que el H quede unido con la cuña discontinua. Al dibujar una flecha desde (1) a (2) y a (3), se indica que el compuesto está en la configuración *S*. Por tanto, el compuesto inicial, antes del intercambio de grupos estaba en la configuración *R*.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Reconocimiento de pares de enantiómeros

¿Qué representan las siguientes estructuras: compuestos idénticos o par de enantiómeros?



Para resolver este tipo de cuestiones, se debe de empezar por identificar las configuraciones. Si una es la configuración *R* y la otra es la configuración *S*, deben ser enantiómeros. Si ambas son la configuración *R*, o ambas la configuración *S*, es que son compuestos idénticos.

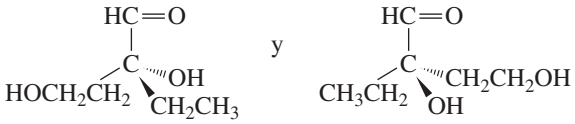
El grupo OH es el de mayor prioridad, y el H el prioridad más baja; los C de los otros dos grupos están empatados. El grupo CH═O tiene más prioridad que el grupo CH_2OH porque cuando un átomo tiene un doble enlace con otro átomo, el sistema de prioridades lo trata como si estuviera unido a dos átomos iguales. Por tanto, el C del grupo CH═O se considera unido a los átomos: O, O, H; mientras que el C del grupo CH_2OH está unido a los átomos: O, H, H. Uno de los O se cancela en cada grupo y queda un O, H para el grupo CH═O y un H, H para el grupo CH_2OH.

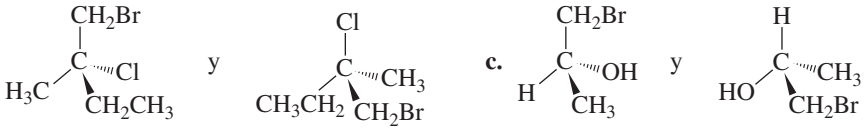
La estructura de la izquierda tiene configuración *R* y la estructura de la derecha tiene configuración *S*, por lo tanto, las dos estructuras representan un par de enantiómeros.

Se puede usar la misma estrategia para resolver el problema 22.

PROBLEMA 22♦

¿Qué representan las siguientes estructuras: compuestos idénticos o par de enantiómeros?

a. 

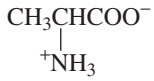
b. 

c.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Dibujo de un enantiómero con la configuración deseada

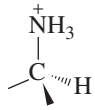
La (*S*)-alanina es un aminoácido natural. Dibuje su estructura en una fórmula en perspectiva.



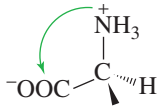
alanina

En primer lugar, se dibujan los enlaces alrededor del centro asimétrico. (Recuérdese que las cuñas, negrita y discontinua, deben ser adyacentes.)

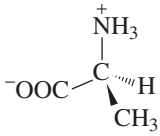
Ahora puede ponerse el grupo con menor prioridad en la cuña discontinua. A continuación se puede poner el grupo con más prioridad en cualquiera de los otros enlaces.



Como se pide el enantiómero *S*, hay que dibujar los otros grupos en sentido contrario a las agujas del reloj, a partir del grupo de prioridad más alta, hacia el siguiente enlace disponible, y poner en este enlace el grupo con la segunda más alta prioridad.



Ahora queda por colocar un solo grupo (el tercero en prioridad) y queda un solo enlace disponible.



Utilice la misma estrategia para resolver el problema 23.

PROBLEMA 23

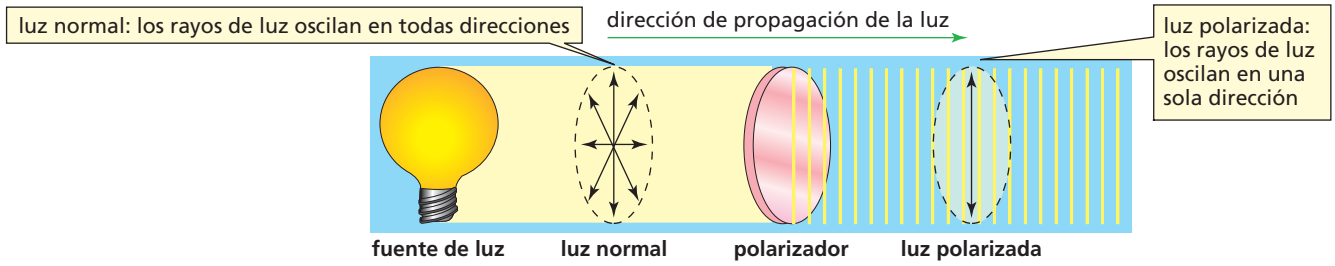
Dibuje una fórmula en perspectiva para cada uno de los siguientes:

a. (*S*)-2-clorobutano **b.** (*R*)-1,2-dibromobutano

4.8 LOS COMPUESTOS QUIRALES SON ÓPTICAMENTE ACTIVOS

Los enantiómeros comparten muchas de sus propiedades, tienen los mismos puntos de ebullición, de fusión y las mismas solubilidades. De hecho, todas las propiedades físicas de los enantiómeros son iguales excepto las que se derivan de cómo están ordenados los grupos en el espacio alrededor del centro asimétrico. Una propiedad que los enantiómeros no comparten es la interacción con la luz polarizada.

La luz normal, la emitida por una bombilla o por el sol, está formada por rayos que oscilan en todas direcciones. Por el contrario en un haz de **luz polarizada plana** oscilan en un solo plano. La luz polarizada plana se produce pasando la luz normal a través de un polarizador (Figura 4.4).



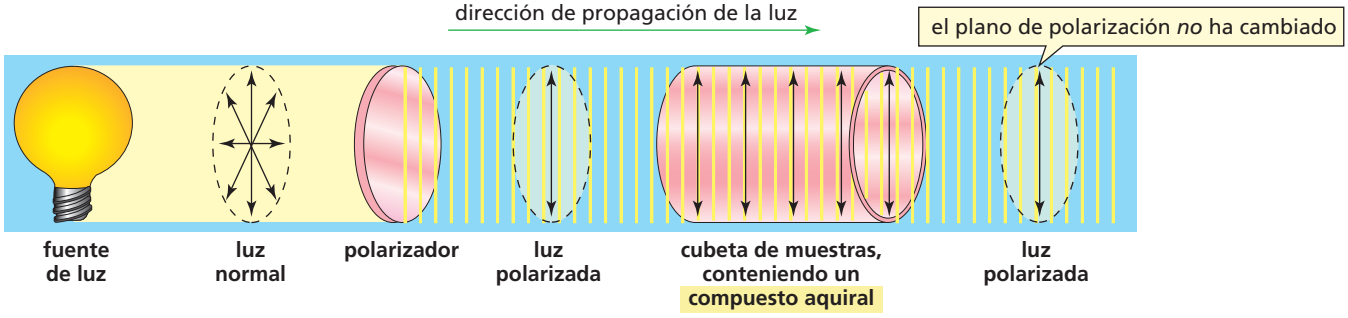
▲ Figura 4.4
A través del polarizador solo puede pasar la luz que oscila en un determinado plano.

Cuando la luz se filtra a través de dos polarizadores (lentes polarizadas), perpendiculares entre sí, no pasa luz a su través.

Se puede experimentar el efecto de un polarizador con un par de gafas de sol polarizadoras. Estas gafas de sol permiten pasar solamente los rayos de sol que oscilan en un determinado plano, es por lo que evitan las reflexiones y el deslumbramiento más eficazmente que las gafas de sol no polarizadas.

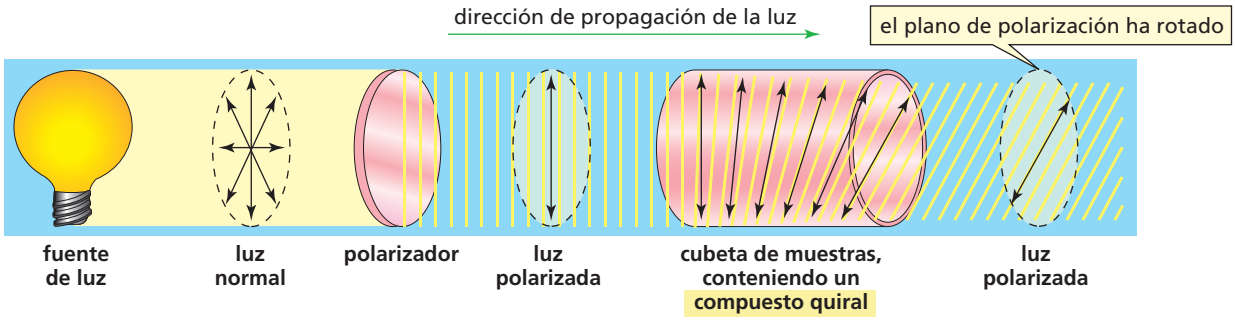
En 1815, el físico Jean Baptista Biot descubrió que ciertos compuestos orgánicos naturales eran capaces de desviar el **plano de polarización** de la luz polarizada. Observó que unos compuestos lo rotan en el sentido de las agujas del reloj y otros en sentido contrario. El propuso que la habilidad para rotar el plano de polarización de la luz polarizada se debía a alguna asimetría de las moléculas. Posteriormente se demostró que la asimetría estaba asociada con la existencia de uno o más centros asimétricos.

Cuando la luz polarizada pasa a través de una disolución de moléculas aquirales, la luz que emerge de la disolución tiene el mismo plano de polarización de antes. (Figura 4.5).



▲ Figura 4.5
Un compuesto aquiral no hace rotar el plano de polarización de la luz polarizada.

Por otra parte, cuando la luz polarizada pasa a través de una disolución con moléculas quirales, la luz que emerge tiene su plano de polarización rotado, bien en el sentido de las agujas del reloj o en el contrario (Figura 4.6). Si un enantiómero lo hace rotar en el sentido de las agujas del reloj, el otro enantiómero, su imagen especular, lo hace en sentido contrario, exactamente la misma cantidad.



▲ Figura 4.6
Un compuesto quiral hace rotar el plano de polarización de la luz polarizada.

Cuando un compuesto hace rotar el plano de polarización de la luz, se dice que es **ópticamente activo**. En otras palabras, los compuesto quirales son ópticamente activos y los compuestos aquirales son **ópticamente inactivos**.

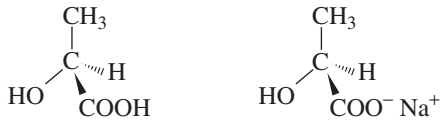
Un compuesto aquiral no hace rotar el plano de polarización de la luz polarizada.

Si un compuesto ópticamente activo hace rotar el plano de polarización en el sentido de las agujas del reloj, se dice que es **dextrógiro**, y puede identificarse en el nombre con el símbolo (+) como prefijo. Si lo hace rotar en el sentido contrario, se dice que es **levógiro**, y de identifica con (−) como prefijo.

Un compuesto quiral hace rotar el plano de polarización de la luz polarizada.

No hay que confundir (+) y (−) con *R* y *S*. Los símbolos (+) y (−) indican la dirección en que un compuesto ópticamente activo hace rotar el plano de polarización de la luz polarizada, mientras que *R* y *S* indican la ordenación de los grupos alrededor del centro asimétrico. Algunos compuestos con configuración *R* son (+) pero otros son (−). Y también, algunos compuestos con configuración *S* son (+) pero otros son (−).

Por ejemplo, el ácido (*S*)-láctico y el (*S*)-lactato de sodio, ambos tienen la configuración *S* pero el ácido (*S*)-láctico es dextrógiro y el (*S*)-lactato de sodio es levógiro. Cuando se sabe experimentalmente la dirección de la actividad óptica, es cuando se indica el (+) o el (−) delante del nombre.



ácido (*S*)-(+)-láctico **(*S*)-(–)-lactato de sodio**

Se puede decir si un compuesto posee configuración *R* o *S* mirando a su estructura, pero la única manera de decir si un compuesto es dextrógiro (+) o levógiro (−) es introduciéndolo en un polarímetro. Este es el instrumento que mide la dirección y la magnitud del ángulo de rotación del plano de de polarización de la luz polarizada.

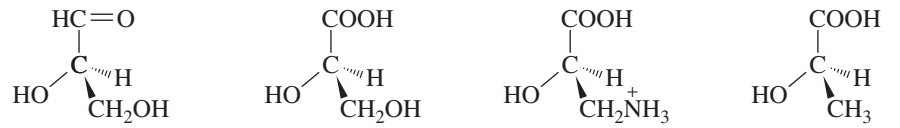
PROBLEMA 24♦

a. El ácido (*R*)-láctico, ¿es dextrógiro o levógiro?
b. El (*R*)-láctato de sodio, ¿es dextrógiro o levógiro?

PROBLEMA 25 Resuelto

¿Cuál es la configuración de los siguientes compuestos?

a. (−)-gliceraldehído **b.** ácido (−)-glicérico **c.** (+)-isoserina **d.** ácido (+)-láctico

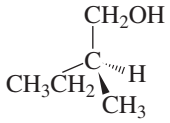


(+)-gliceraldehído **ácido (–)-glicérico** **(+)-isoserina** **ácido (–)-láctico**

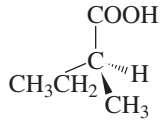
Solución a 25a Se puede deducir que el (+)-gliceraldehído tiene una configuración *R* porque el grupo con menor prioridad está colocado en la cuña discontinua y la flecha iría desde el grupo OH al grupo HC=O. Por consiguiente, el (−)-gliceraldehído tiene la configuración *S*.

PROBLEMA 26 Resuelto

El (*S*)-(−)-2-metil-1-butanol se puede convertir en ácido (+)-2-metilbutanoico sin romper ninguno de los enlaces del centro asimétrico. ¿Cuál será la configuración del ácido (−)-2-metilbutanoico?



(*S*)-(−)-2-metil-1-butanol

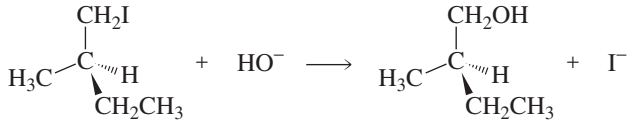


ácido (+)-2-metilbutanoico

Solución Se sabe que el ácido (+)-2-metilbutanoico tiene la configuración mostrada aquí porque se ha formado a partir del (*S*)-(−)-2-metil-1-butanol sin romper ninguno de los enlaces del centro asimétrico. A partir de su estructura se puede determinar que el ácido (+)-2-metilbutanoico tiene la configuración *S*. Por tanto, el ácido (−)-2-metilbutanoico tiene la configuración *R*.

PROBLEMA 27♦

La reacción del (*R*)-1-yodo-3-metilbutano con ion hidróxido forma un alcohol sin romper ninguno de los enlaces del centro asimétrico. El alcohol hace girar el plano de polarización de la luz polarizada en sentido contrario a las agujas del reloj. ¿Cuál es la configuración del (+)-2-metil-1-butanol?



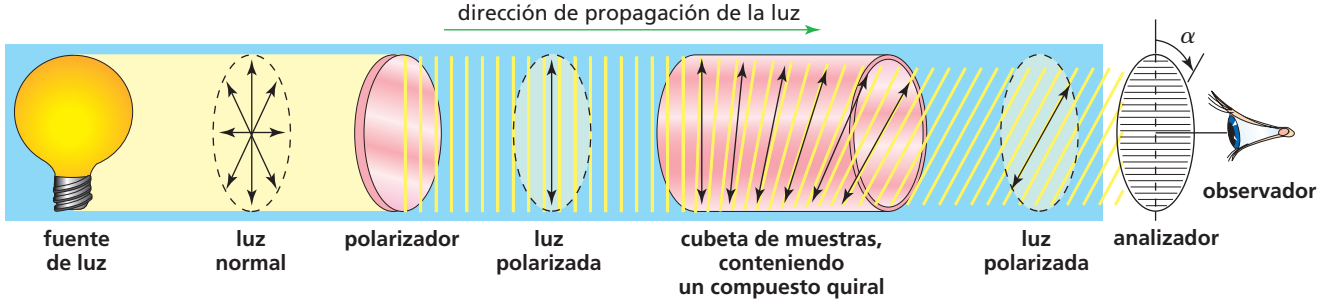
(*R*)-1-yodo-2-metilbutano (–)-2-metil-1-butanol

4.9 ESPECIFICIDAD DE LAS MEDIDAS DE ROTACIÓN

La dirección y la magnitud del ángulo de rotación que un compuesto ópticamente activo hace rotar el plano de polarización de la luz polarizada, se puede medir con un instrumento llamado **polarímetro**. La Figura 4.7 ilustra de forma sencilla el funcionamiento de un polarímetro.

En un polarímetro, se hace pasar luz monocromática (una sola longitud de onda) a través de unas lentes polarizadoras y la luz que emerge es luz polarizada, que se hace pasar a través de la cubeta de muestras. Si la cubeta está vacía, la luz emergente no sufre ningún cambio en su plano de polarización. A continuación la luz pasa al analizador, que es un segundo juego de lentes polarizadoras montadas sobre un ocular con una escala en grados. El usuario mira a través del ocular y hace girar el analizador hasta que ve completa obscuridad. En este momento, el analizador está perpendicular al polarizador y no pasa la luz. Esta posición corresponde al cero de rotación.

La disolución a medir se coloca en la cubeta de muestras. Si la muestra es ópticamente activa, hará girar el plano de polarización y el analizador ya no bloqueará completamente el paso de luz, y algo de luz llegará al observador. El observador hará girar el analizador y obtendrá una mueva posición de completa obscuridad. La escala le indica el ángulo en grados que se denomina **rotación observada** (α) (Figura 4.7).



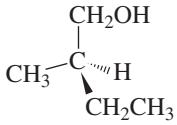
▲ **Figura 4.7**
Esquema de un polarímetro.

Cada compuesto ópticamente activo tiene una **rotación específica** que es característica del compuesto. La rotación específica de un compuesto es la rotación producida por un líquido puro o por una disolución de 1,0 g de compuesto en 100 mL de disolución, en una cubeta de muestras de 1 dm de longitud a una determinada temperatura y longitud de onda*. La rotación específica se calcula a partir de la rotación observada con la siguiente fórmula:

$$[\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{\alpha}{l \times c}$$

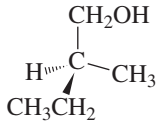
donde $[\alpha]$ es la rotación específica, T es la temperatura en grados Celsius, λ es la longitud de onda de la luz incidente (cuando se utiliza la línea D del sodio, se indica D), α es la rotación observada, l es la longitud de la cubeta de muestras en decímetros, y c es la concentración de la muestra en gramos por 100 mL de disolución.

Si un enantiómero tiene una rotación específica de +5,75, la rotación específica del otro enantiómero debe ser −5,75, porque la molécula que es imagen especular hace rotar el plano de polarización la misma cantidad, pero en dirección opuesta. En la Tabla 4.1 se dan valores de rotación específica de algunos compuestos.



(*R*)-2-metil-2-butanol

$[\alpha]_{D}^{20\,°C} = +5,75$



(*S*)-2-metil-1-butanol

$[\alpha]_{D}^{20\,°C} = -5,75$

Una mezcla de cantidades iguales de los dos enantiómeros, por ejemplo, ácido (*R*)-(−)-láctico y ácido (*S*)-(+)-láctico, se llama **mezcla racémica** o **racemato**. Las mezclas racémicas son ópticamente inactivas porque por cada molécula que hace girar el plano de polarización, hay otra molécula que lo hace girar en sentido contrario, la misma magnitud. Como resultado, la luz emergente no ha cambiado su plano de polarización. Para especificar la mezcla racémica se utiliza el símbolo (±). Por tanto, (±)-2-bromobutano indica una mezcla de 50 % de (+)-2-bromobutano y 50 % de (−)-2-bromobutano.

Tabla 4.1 Rotaciones específicas de algunos compuestos naturales

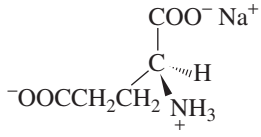
Colesterol	−31,5
Cocaína	−16
Codeína	−136
Morfina	−132
Penicilina V	+233
Progesterona	+172
Sacarosa (tabla de azúcares)	+66,5
Testosterona	+109

PROBLEMA 28♦

Una disolución que contiene un gramo de un compuesto disuelto en 100 mL de un disolvente, tiene una rotación observada de +13,4°. ¿Cuál es la rotación específica del compuesto?

PROBLEMA 29♦

El (*S*)-(+)-glutamato monosódico (GMS) es un potenciador de sabor que se utiliza en muchos alimentos. Algunas personas tienen una reacción alérgica al GMS (con dolores de cabeza, dolor de pecho y malestar general). La comida rápida (fast food) suele tener cantidades sustanciales de GMS y la comida china también. El (*S*)-(+)-GMS tiene una rotación específica de +24.



(*S*)-(+)-glutamato de monosodio

a. ¿Cuál es la rotación específica del (*R*)-(+)-glutamato monosódico?
b. ¿Cuál es la rotación específica de una mezcla racémica de GMS?

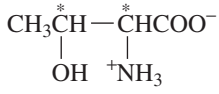
* Al contrario de la rotación observada que se mide en grados, la rotación específica tiene unidades de 10^{-1} grado cm^2 g^{-1}. En este libro, los valores de rotación específica se darán sin unidades.

PROBLEMA 30♦

El Naproxeno es un antiinflamatorio no esteroidal que tiene una rotación específica de +66. ¿Qué configuración tiene el Naproxeno, *R* o *S*?

4.10 ISÓMEROS CON MÁS DE UN CENTRO ASIMÉTRICO

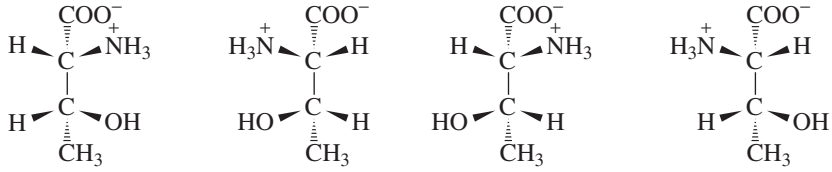
Muchos compuestos orgánicos tienen más de un centro asimétrico. Cuantos más centros asimétricos, más estereoisómeros puede haber. Si se conoce el número de centros asimétricos, es posible calcular el número máximo de estereoisómeros del compuesto: *un compuesto puede tener un máximo de 2^n estereoisómeros, siendo n, igual al número de centros asimétricos*. Por ejemplo, el aminoácido treonina tiene dos centros asimétricos, puede tener un máximo de cuatro ($2^2 = 4$) estereoisómeros.



treonina

Los cuatro estereoisómeros de la treonina son dos pares de enantiómeros. Los estereoisómeros **1** y **2** son imágenes especulares no superponibles: son enantiómeros. Los estereoisómeros **3** y **4** son también enantiómeros. Los estereoisómeros **1** y **3** no son idénticos y no son imágenes especulares. Estos estereoisómeros se llaman **diasterómeros**. Los *diasterómeros son estereoisómeros que no son enantiómeros*. Los estereoisómeros **1** y **4**, **2** y **3,** y **2** y **4** son también pares de diasterómeros. Obsérvese que la configuración de uno de los centros asimétricos es la misma en los dos diasterómeros de un par, pero la configuración del otro centro es diferente.

Diasterómeros son estereoisómeros que no son enantiómeros.



1 **2** **3** **4**

Los enantiómeros *tienen propiedades físicas idénticas* (excepto su interacción con la luz polarizada) y *propiedades químicas idénticas,* es decir, reaccionan a la misma velocidad con un reactivo aquiral. Los diasterómeros *tienen propiedades físicas diferentes* (puntos de fusión, ebullición, solubilidades, rotaciones específicas, etc.) y *propiedades químicas diferentes* (reaccionan a distinta velocidad con un mismo reactivo aquiral).

PROBLEMA 31♦

a. Los estereoisómeros con dos centros asimétricos se llaman _____ si la configuración de ambos centros asimétricos en un estereoisómero es la opuesta de la configuración de los centros asimétricos en el otro estereoisómero.

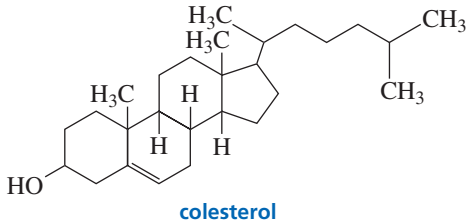
b. Los estereoisómeros con dos centros asimétricos se llaman _____ si la configuración de ambos centros asimétricos en un estereoisómero es la misma que la configuración de los centros asimétricos en el otro estereoisómero.

c. Los estereoisómeros con dos centros asimétricos se llaman _____ si uno de los centros asimétricos tiene la misma configuración en ambos estereoisómeros y el otro centro asimétrico tiene configuraciones opuestas en los dos estereoisómeros.

PROBLEMA 32♦

a. ¿Cuántos centros asimétricos tiene el colesterol?

b. ¿Cuál es el máximo número de estereoisómeros que puede tener el colesterol? (Solamente uno se encuentra en la naturaleza.)



colesterol

PROBLEMA 33

Dibuje los estereoisómeros de los siguientes aminoácidos. Indique los pares de enantiómeros y los pares de diasterómeros.

a. $CH_3CHCH_2-CHCOO^-$ (CH₃ y $^+NH_3$)

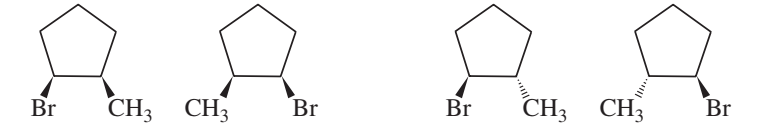
leucina

b. $CH_3CH_2CH-CHCOO^-$ (CH₃ y $^+NH_3$)

isoleucina

4.11 ESTEREOISÓMEROS DE COMPUESTOS CÍCLICOS

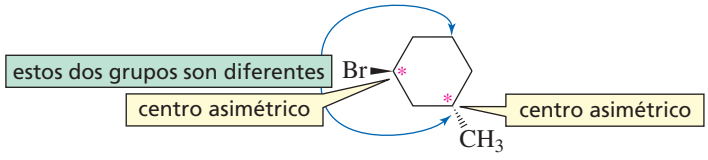
El 1-bromo-2-metilciclopentano también tiene dos centros asimétricos y cuatro estereoisómeros. Como el compuesto es cíclico, los sustituyentes pueden ser *cis* o *trans* (Sección 3.13). Los enantiómeros se pueden dibujar para el isómero *cis* o para el isómero *trans*. Cualquiera de los cuatro son quirales.



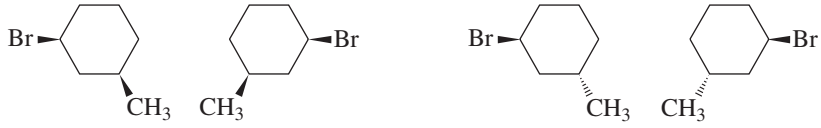
cis-1-bromo-2-metilciclopentano
enantiómeros

trans-1-bromo-2-metilciclopentano
enantiómeros

El 1-bromo-3-metilcilohexano también tiene dos centros asimétricos. El carbono que está unido al Br y a un H, está también unido a dos grupos carbonados diferentes (—$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$— y —$CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$—), por lo que es un centro asimétrico. El carbono que está unido al CH_3 y a un H, está también unido a dos grupos carbonados diferentes por lo que también es un centro asimétrico.



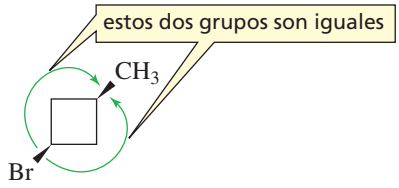
Como el compuesto tiene dos centros asimétricos, tiene cuatro estereoisómeros. Los enantiómeros se pueden dibujar tanto para el isómero *cis* como para el isómero *trans*. De nuevo los cuatro son quirales.



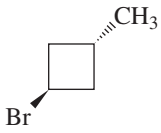
cis-1-bromo-3-metilciclohexano
enantiómeros

trans-1-bromo-3-metilciclohexano
enantiómeros

El 1-bromo-3-metilciclobutano no tiene centros asimétricos. El carbono C-1 está unido al Br y a un H, y también a dos grupos carbonados (—$CH_2CH(CH_3)CH_2$—) que son idénticos; el carbono C-3 está unido al CH_3 y a un H, y los otros dos grupos carbonados (—$CH_2CH(Br)CH_2$—) también son idénticos. Como el compuesto no tiene un carbono con los cuatro grupos diferentes, solo tiene dos estereoisómeros, el isómero *cis* y el isómero *trans*. Ambos son aquirales.

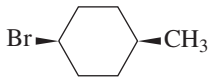


cis-1-bromo-3-metilciclobutano

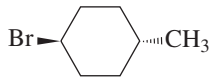


trans-1-bromo-3-metilciclobutano

El 1-bromo-4-metilcilohexano tampoco tiene centros asimétricos. Por tanto tiene dos estereoisómeros, el isómero *cis* y el isómero *trans*. Ambos estereoisómeros son aquirales.



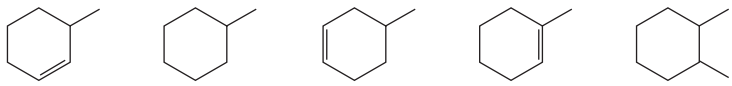
cis-1-bromo-4-metilciclohexano



trans-1-bromo-4-metilciclohexano

PROBLEMA 34♦

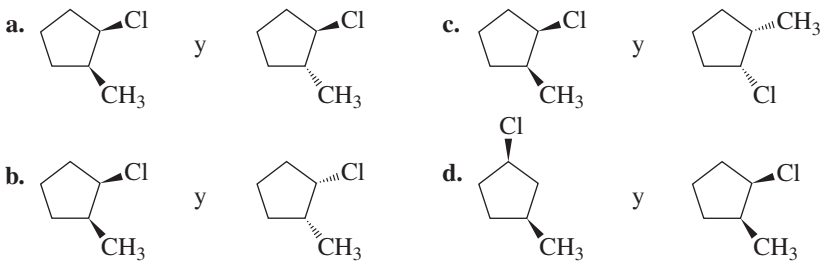
¿Cuál de los siguientes compuestos tiene uno o más centros asimétricos?



A B C D E

PROBLEMA 35 Resuelto

Indique si los siguientes pares de compuestos son idénticos o enantiómeros, diasterómeros o isómeros constitucionales:



Solución a 35a La constitución de uno de los centros asimétricos (el enlazado al Cl) es la misma en ambos compuestos; la constitución del otro centro asimétrico (el unido al CH_3) es diferente en los dos compuestos. Por tanto, los compuestos son diasterómeros.

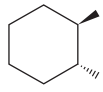
PROBLEMA 36

a. Dibuje los estereoisómeros del 2-bromo-3-cloropentano.
b. Dibuje los estereoisómeros del 1-bromo-2-clorociclopentano.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

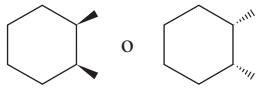
Dibujo de enantiómeros y diasterómeros

Dibuje un enantiómero y un diasterómero del siguiente compuesto:



Se puede dibujar un enantiómero de dos formas. Se puede cambiar la configuración de todos los centros asimétricos cambiando las cuñas de posición (las negritas pasan a discontinuas y viceversa) como en **A**. O se puede dibujar una imagen especular del compuesto, como en **B**. Puesto que **A** y **B** son cada uno, enantiómeros del compuesto dado, el compuesto **A** y **B** deben ser idénticos. Se ve que son idénticos girando 180° al compuesto **B**.

Se puede dibujar un diasterómero cambiando la configuración de sólo uno de los centros asimétricos como en **C** o **D**.

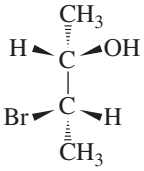


Ahora se puede usar esta estrategia para resolver el problema 37.

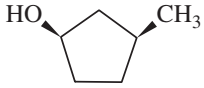
PROBLEMA 37

Dibuje un diasterómero de cada uno de los siguientes compuestos:

a.

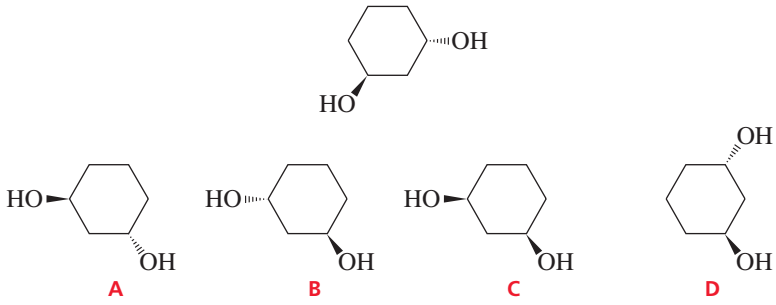


b.



PROBLEMA 38♦

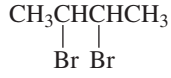
Indique si cada estructura de la segunda fila es un enantiómero o un diasterómero, o es idéntica a la estructura de la primera fila.



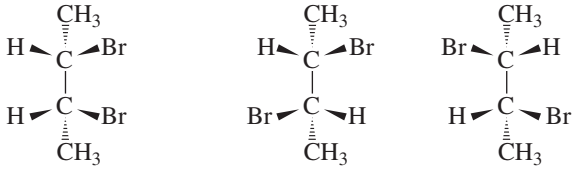
4.12 LOS COMPUESTOS MESO TIENEN CENTROS ASIMÉTRICOS PERO SON ÓPTICAMENTE INACTIVOS

En los ejemplos anteriores, los compuestos con dos centros asimétricos tienen cuatro estereoisómeros, pero algunos compuestos con dos centros asimétricos tienen solo tres estereoisómeros. Por ello se ha resaltado la palabra «*un máximo*» en la Sección 4.10, en la frase «el número máximo de estereoisómeros que puede tener un compuesto con n centros asimétricos, es 2^n», en lugar de decir «un compuesto con n centros asimétricos tiene 2^n estereoisómeros».

Un ejemplo de compuestos con dos centros asimétricos y solo tres estereoisómeros es el 2,3-dibromobutano.



2,3-dibromobutano



El isómero «que falta» es la imagen especular de **1**, porque **1** y su imagen especular son la misma molécula. Puede verse que **1** y la imagen especular son idénticos si se rota la imagen 180°.

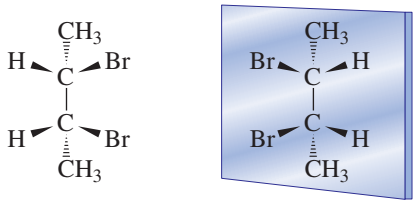


imagen especular superponible

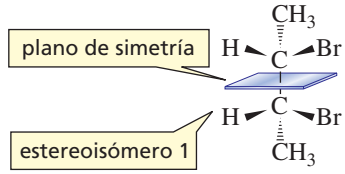
Un compuesto meso es aquiral.

El estereoisómero **1** se llama compuesto meso o meso-compuesto. Aunque el compuesto meso tiene centros asimétricos es aquiral. Un compuesto meso no hace girar el plano de polarización de la luz porque es superponible con su imagen especular.

Un **compuesto meso** se puede reconocer porque tiene dos (o más) centros asimétricos y un plano de simetría. Un **plano de simetría** corta la molécula por la mitad, de tal forma que una mitad es la imagen especular de la otra. Una molécula con plano de simetría no tiene un enantiómero, es aquiral. Compárese el estereoisómero **1,** que tiene plano de simetría y no tiene un enantiómero, con el estereoisómero **2,** que no tiene plano de simetría y sí tiene un enantiómero.

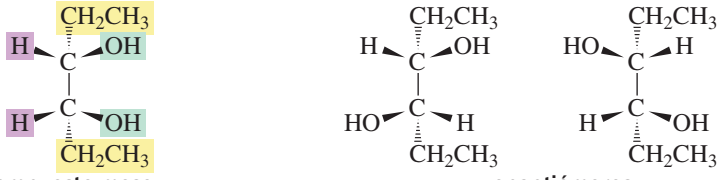
Un compuesto meso tiene dos o más centros asimétricos y un plano de simetría.

Si un compuesto tiene plano de simetría es aquiral (no es ópticamente activo), aunque tenga centros asimétricos.



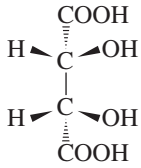
Es fácil reconocer si un compuesto con dos centros asimétricos tiene un estereoisómero que es un compuesto meso: los cuatro átomos o grupos unidos a un centro asimétrico son idénticos a los cuatro átomos o grupos unidos al otro centro asimétrico. *Un compuesto con los mismos cuatro átomos o grupos unidos a dos diferentes centros asimétricos tendrá tres estereoisómeros: uno de ellos será un compuesto meso y los otros dos serán enantiómeros.*

Si un compuesto con dos centros asimétricos tiene los mismos cuatro grupos unidos a cada uno de los centros asimétricos, uno de sus estereoisómeros será un compuesto meso.

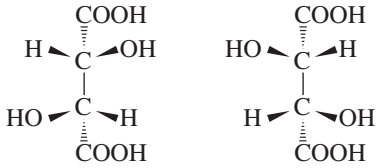


compuesto meso enantiómeros

El ácido tartárico tiene tres estereoisómeros porque sus dos centros asimétricos tienen los mismos cuatro sustituyentes.



compuesto meso



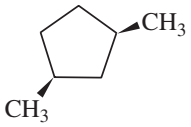
enantiómeros

Las propiedades físicas de los tres estereoisómeros del ácido tartárico se muestran en la Tabla 4.2. El compuesto meso y cualquiera de los enantiómeros son diasterómeros. Obsérvese que las propiedades físicas de los enantiómeros son las mismas, mientras que las propiedades físicas de los diasterómeros son diferentes.

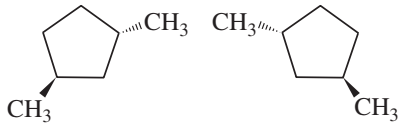
Tabla 4.2 Propiedades físicas de los estereoisómeros del ácido tartárico

	Punto de fusión, °C	Rotación específica	Solubilidad a 15°C/(g/100 g H_2O)
Ácido (2*R*,3*R*)-(+)-tartárico	171	+11,98	139
Ácido (2*S*,3*S*)-(−)-tartárico	171	−11,98	139
Ácido (2*R*,3*S*)-tartárico (meso)	146	0	125
Ácido (±)-tartárico	206	0	139

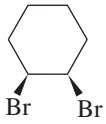
En el caso de compuestos cíclicos, el isómero *cis* será compuesto meso y el isómero *trans* tendrá un par de enantiómeros.



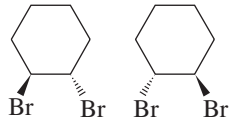
cis-1,3-dimetilciclopentano
un compuesto meso



trans-1,3-dimetilciclopentano
enantiómeros



cis-1,2-dibromociclohexano
un compuesto meso



trans-1,2-dibromociclohexano
enantiómeros

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

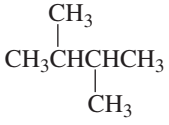
¿Cómo se reconoce si un compuesto tiene un estereoisómero que es un compuesto meso?

¿Cuál de los siguientes compuestos tiene un estereoisómero que sea un compuesto meso?

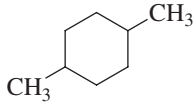
A 2,3-dimetilbutano
B 3,4-dimetilhexano
C 2-bromo-3-metilpentano
D 1,3-dimetilciclohexano
E 1,4-dimetilciclohexano
F 1,2-dimetilciclohexano
G 3,4-dietilhexano
H 1-bromo-2-metilciclohexano

Se observan todos los compuestos para ver si cumplen con todos los requisitos para tener un estereoisómero que sea un compuesto meso; es decir, si tienen dos centros asimétricos y en caso positivo, si los dos centros tienen los mismos cuatro sustituyentes.

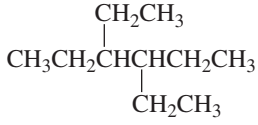
Los compuestos **A**, **E** y **G** *no tienen* ni siquiera centro asimétrico.



A

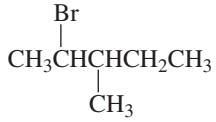


E

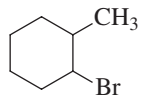


G

Los compuestos **C** y **H** tienen dos centros asimétricos. *No tienen* un estereoisómero que sea un compuesto meso, porque los centros asimétricos de cada compuesto no están unidos a los mismos cuatro sustituyentes.

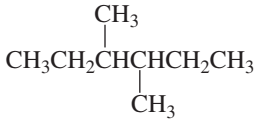


C

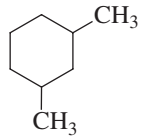


H

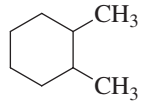
Los compuestos **B, D** y **F** tienen dos centros asimétricos, y los centros asimétricos de cada compuesto están unidos a los mismos cuatro sustituyentes. Por consiguiente, estos compuestos tienen un estereoisómero que es un compuesto meso.



B



D



F

Ahora se puede usar la misma estrategia para resolver el problema 39.

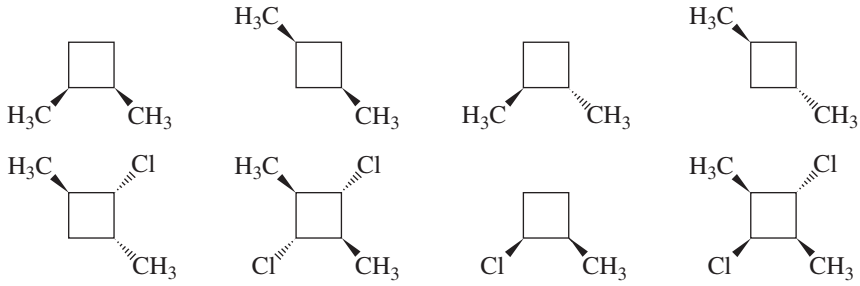
PROBLEMA 39♦

¿Cuál de los siguientes compuestos tiene un estereoisómero que es un compuesto meso?

A 2,4-dibromohexano
B 2,4-dibromopentano
C 2,4-dimetilpentano
D 1,3-diclorociclohexano
E 1,4- diclorociclohexano
F 1,2- diclorociclobutano

PROBLEMA 40 Resuelto

¿Cuál de los siguientes compuestos es ópticamente activo?



Solución En la *fila superior* sólo el *tercer* compuesto es ópticamente activo. El primer compuesto tiene un plano de simetría, y un compuesto ópticamente activo no puede tener plano de simetría; el segundo y el cuarto no tienen ningún centro asimétrico y ambos tienen un plano de simetría. En la *fila inferior,* el *primero* y el *tercero* son ópticamente activos. El segundo y el cuarto compuestos tienen un plano de simetría.

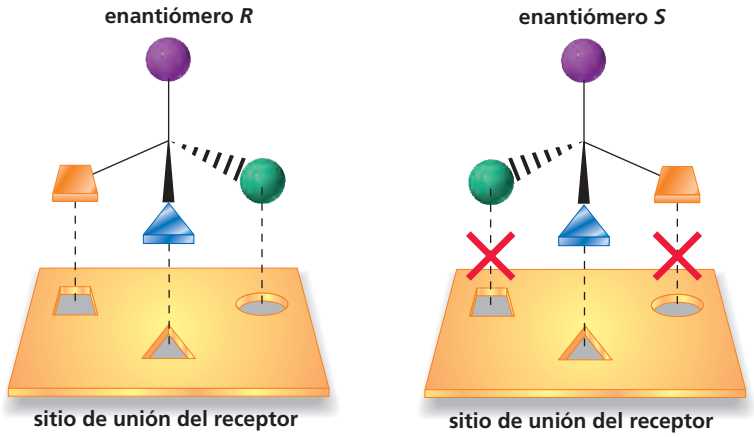
PROBLEMA 41

Dibuje los estereoisómeros de cada uno de los siguientes compuestos:

a. 1-cloro-3-metilpentano
b. 1-bromo-2-metilpropano
c. 3-cloro-3-metilpentano
d. 3,4-diclorohexano
e. 1,2- diclorociclobutano
f. 1,3-diclorociclohexano
g. 1,4-diclorociclohexano
h. 1-bromo-2-clorociclobutano

4.13 RECEPTORES

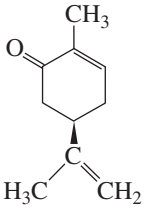
Un **receptor** es una proteína que se une a una determinada molécula. Como las proteínas son quirales, un receptor se unirá a un enantiómero mejor que a otro. En la Figura 4.8 el receptor se une a un enantiómero *R*, pero no se une a un enantiómero *S*.



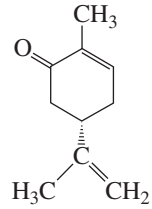
◀ Figura 4.8
Diagrama esquemático que muestra porqué el receptor se une solamente a un enantiómero. Un enantiómero se adapta bien al sitio de unión y el otro no.

El hecho de reconocer un solo enantiómero hace que los enantiómeros tengan diferentes propiedades fisiológicas. Por ejemplo, los receptores situados en el exterior de las células nerviosas de la nariz, son capaces de percibir y diferenciar unos 10.000 olores diferentes. La razón por la que la (*R*)-(−)-carvona (encontrada en el aceite de menta) y la (*S*)-(+)-carvona (principal constituyente del aceite de cominos) tengan diferentes olores, es que cada enantiómero encaja en un receptor diferente.

(*R*)-(–)-carvona
huele
a menta



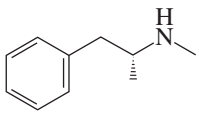
(*R*)-(–)-carvona
$[\alpha]_D^{20\,°C} = -62{,}5$



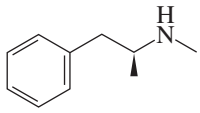
(*S*)-(+)-carvona
$[\alpha]_D^{20\,°C} = +62{,}5$

(*S*)-(+)-carvona
huele
a cominos

Muchas drogas ejercen su actividad fisiológica uniéndose a los receptores superficiales de la célula. Si la droga tiene un centro asimétrico, el receptor puede unirse preferentemente a uno de los enantiómeros. Entonces, los enantiómeros de una droga pueden tener la misma actividad fisiológica, o diferentes grados de la misma actividad, o incluso, muy diferentes actividades. Por ejemplo, estos dos enantiómeros tienen muy diferentes actividades fisiológicas.



principio activo del inhalador
Vicks Vapor®

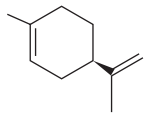


metamfetamina
«speed»

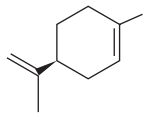
La Dra. Frances O. Kelsey recibe del Presidente Kennedy en 1962, la medalla del Presidente a Servicios Civiles Distinguidos, por prevenir la venta de talidomida. Kelsey nació en la Columbia Británica (Canada) en 1914. Se graduó en Ciencias en 1934, hizo un Master en farmacología en 1936, en la Universidad McGill de Montreal. Se doctoró en 1938 en la Universidad de Chicago y allí ingresó como miembro del claustro. Se casó con otro miembro del claustro y tuvieron dos hijas. Ingresó en la FDA (Food and Drug Administration) en 1960 y allí trabajó hasta su retiro en 2005, a los 90 años. Cada año, la FDA selecciona un miembro de su plantilla para el Premio Dra. Francés O. Kelsey a la Excelencia y Dedicación a la Protección de la Salud Pública.

PROBLEMA 42♦

El limoneno existe como dos estereoisómeros diferentes. El enantiómero *R* se encuentra en las naranjas y limones, y el enantiómero *S* se encuentra en las píceas. ¿Cuál de las siguientes estructuras se encuentra en las naranjas y limones?



(+)-limoneno

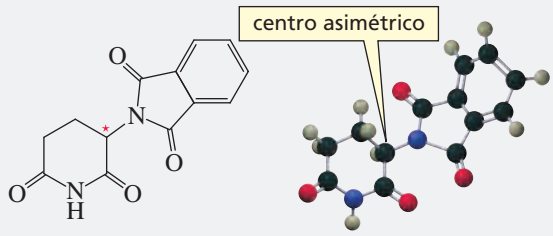


(–)-limoneno

Los enantiómeros de la talidomida

La talidomida se desarrolló en Alemania Occidental y se comercializó (como Contergan) en 1957 para el insomnio, la tensión y los mareos durante el embarazo. Estaba en el mercado en más de 40 países pero no se había aprobado en los EE. UU. Porque Frances O. Kelsey, una médico de la FDA (Food and Drug Administration) había insistido en hacer más ensayos, para explicar un estudio británico en el que se apreciaban efectos secundarios en el sistema nervioso.

El (+)-isómero de la talidomida tiene fuertes propiedades sedativas, pero la droga comercial era una mezcla racémica. Nadie sabía que el (−)-isómero era un teratógeno, un compuesto que produce deformaciones congénitas, hasta que las mujeres que lo habían tomado durante los tres primeros meses de embarazo, empezaron a dar a luz niños con una gran diversidad de defectos, siendo los más comunes las deformaciones en las extremidades. Para cuando se reconoció el efecto de la droga y se retiró del mercado el 27 de noviembre de 1961, había unos 10.000 niños afectados. Se determinó que el (+)-isómero también tenía actividad teratógena moderada y que cada enantiómero se podía racemizar (interconvertir) dentro del cuerpo. Por tanto, no se sabe si las deformaciones hubiesen sido menos severas si las mujeres hubiesen tomado solamente el (+)-isómero. Como la talidomida afecta a las células de crecimiento rápido en el desarrollo del feto, recientemente se ha aprobado su uso, con restricciones y controles, para la erradicación de ciertos tipos de células cancerígenas.



talidomida

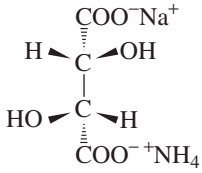
Louis Pasteur (1822-1895) fue el primero que demostró que los microbios son la causa de ciertas enfermedades. Demostró que los microorganismos que hacen fermentar el mosto en vino, son los mismos que hacen que el vino se avinagre. Calentando suavemente el vino después de la fermentación, se matan los organismos y el vino no se avinagra; el proceso se llama pasteurización.

Cristales de hidrogeno tartrato de potasio (cremor tártaro), una sal natural que se encuentra en los vinos. Se utiliza en algunas recetas para sustituir al limón o al vinagre. La mayor parte de las frutas producen ácido cítrico, pero las uvas producen gran cantidad de ácido tartárico.

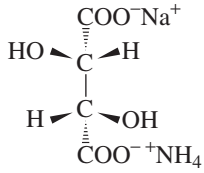
4.14 SEPARACIÓN DE ENANTIÓMEROS

Los enantiómeros no se pueden separar mediante las técnicas de separación habituales, tales como la destilación fraccionada o la cristalización, porque sus puntos de ebullición y las solubilidades hacen que destilen o cristalicen simultáneamente.

Louis Pasteur fue el primero que consiguió separar un par de enantiómeros. Trabajando con cristales de tartrato de amonio y sodio, observó que los cristales no eran idénticos; unos eran «de la mano derecha« y otros «de la mano izquierda». Después de separarlos laboriosamente con unas pinzas, observó que una disolución de los cristales «de la mano derecha« hacían rotar el plano de polarización de la luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj, mientras que una disolución de los cristales «de la mano izquierda» lo hacía en sentido contrario.



tartrato de amonio y sodio
cristales «de la mano izquierda»



tartrato de amonio y sodio
cristales «de la mano derecha»

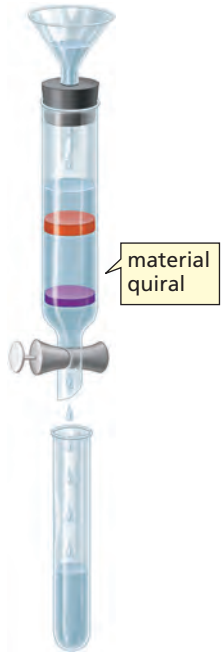
El experimento de Pasteur dio lugar al nacimiento de un nuevo término químico. El ácido tartárico se obtiene de las uvas, y se le llamaba también ácido racémico (del latín *racemus*: racimo). Así surgió el nombre de **mezcla racémica** (Sección 4.9) para la mezcla con cantidades iguales de los dos enantiómeros. La separación de enantiómeros se llama también **resolución de una mezcla racémica**.

La separación de enantiómeros a mano, como hizo Pasteur, no es un método universalmente aplicable, porque solo unos pocos compuestos forman cristales asimétricos. Hasta hace poco, la separación era un proceso muy complicado; afortunadamente, actualmente se separan con relativa facilidad por una técnica llamada **cromatografía**.

En este método, la mezcla a separar se disuelve en un disolvente y la disolución se pasa a través de una columna rellena con un material quiral que adsorba los compuestos orgánicos. Los dos enantiómeros (discos rojo y púrpura) se moverán a través de la columna a velocidades diferentes, porque tendrán afinidades diferentes por el material quiral, de

la misma forma que la mano derecha prefiere el guante derecho al guante izquierdo; así un enantiómero atravesará la columna antes que el otro. Como ahora es más fácil separar los enantiómeros, muchos fármacos se venden como enantiómeros simples en vez de mezclas racémicas (véase el comentario sobre Fármacos quirales).

El material quiral usado en cromatografía es un ejemplo de **prueba quiral**, algo capaz de distinguir entre enantiómeros. Un polarímetro es otro ejemplo de prueba quiral (Sección 4.9).



Fármacos quirales

Hasta no hace mucho, la mayor parte de los fármacos con uno o más centros asimétricos se comercializaban como mezclas racémicas, por la dificultad de sintetizar enantiómeros simples y el alto coste de separarlos. En 1992, la FDA inició una campaña con las compañías farmaceúticas para favorecer el uso de los recientes avances en síntesis y en técnicas de separación, y desarrollar fármacos que fuesen enantiómeros simples. Hoy en día, la mayor parte de los nuevos fármacos que se venden son enantiómeros simples. Las compañías farmaceúticas han sido capaces de ampliar sus patentes comercializando un simple enantiómero de un fármaco que antes solo se vendía como un racemato.

Si un fármaco se vende como racémico, la FDA requiere que ambos enantiómeros sean probados, porque los fármacos se unen a los receptores, y como los receptores son quirales, los enantiómeros del fármaco se pueden unir a diferentes receptores (Sección 4.13). Por consiguiente, los enantiómeros pueden tener propiedades fisiológicas similares, o muy diferentes. Hay numerosos ejemplos. Los ensayos clínicos han demostrado que la (*S*)-(+)-ketamina es cuatro veces más potente como anestésico que la (*R*)-(−)-ketamina y los efectos secundarios están aparentemente asociados al (*R*)-(−)-isómero. Solo el isómero *S* del propanolol muestra actividad betabloqueante: el isómero *R* es inactivo. El isómero *S* del Prozac, un antidepresivo, es mejor bloqueante de la serotonina, pero se consume antes que el isómero *R*. La actividad del ibuprofeno, el popular analgésico, reside fundamentalmente en el (*S*)-(+)-enantiómero. Los adictos a la heroína pueden ser mantenidos con el (−)-α-acetilmetadol durante un periodo de 72 horas, comparado con las 24 horas del racémico metadona. Esto significaría menos visitas a las clínicas, porque cada dosis puede mantener estable al paciente durante todo un fin de semana.

Recetando un enantiómero simple se libera al paciente de metabolizar el enantiómero menos potente y disminuye la probabilidad de interacciones entre medicamentos. Ahora se pueden utilizar fármacos que antes no se podían utilizar como racémicos por la toxicidad de uno de los enantiómeros. Por ejemplo, la (*S*)-penicilamina se puede utilizar para la enfermedad de Wilson, que antes no se podía, porque la (*R*)-penicilamina causa ceguera.

CONCEPTOS A RECORDAR

- **Estereoquímica** es la parte de la química que trata de las estructuras de moléculas en tres dimensiones.
- **Isómeros** son compuestos con la misma fórmula molecular pero estructuras diferentes.
- Los **isómeros constitucionales** difieren en la forma como sus átomos están conectados.
- Los **estereoisómeros** difieren en la forma como sus átomos se ordenan en el espacio.
- Hay dos clases de estereoisómeros: los **isómeros *cis-trans*** y los isómeros que contienen **centros asimétricos**.
- Como la rotación alrededor del enlace está restringida en los compuestos cíclicos, los compuestos cíclicos disustituidos existen como **isómeros *cis-trans*.** El **isómero *cis*** tiene los sustituyentes en el mismo lado del anillo; el **isómero *trans*** tiene los sustituyentes en lados opuestos del anillo.
- Como la rotación alrededor del doble enlace está restringida, un alqueno puede existir como **isómeros *cis-trans*.** El **isómero *cis*** tiene sus hidrógenos del mismo lado del doble enlace; el **isómero *trans*** tiene sus hidrógenos en lados opuestos del doble enlace.
- El **isómero *Z*** tiene los grupos de más alta prioridad, del mismo lado del doble enlace; el **isómero *E*** tiene los grupos de más alta prioridad en lados opuestos del doble enlace. Las prioridades relativas dependen de los números atómicos de los átomos unidos directamente al carbono sp^2.

- Una molécula **quiral** tiene una imagen especular no superponible; una molécula **aquiral** tiene una imagen especular superponible.
- Un **centro asimétrico** es un átomo unido a cuatro átomos o grupos diferentes.
- Los **enantiómeros** son imágenes especulares no superponibles.
- Los **diasterómeros** son estereoisómeros que no son los enantiómeros.
- Los enantiómeros tienen idénticas propiedades físicas y químicas; los diasterómeros tienen distintas propiedades físicas y químicas.
- Las letras ***R*** y ***S*** indican la **configuración** alrededor del centro asimétrico.
- Los compuestos quirales son **ópticamente activos**; los compuestos aquirales son **ópticamente inactivos**.
- Si un enantiómero hace girar el plano de polarización de la luz en el sentido de las agujas del reloj (+), su imagen especular las hará girar la misma cantidad, en sentido contrario (−).
- Cada compuesto ópticamente activo tiene una **rotación específica** que le es característica.
- Una **mezcla racémica** (±) es una mezcla de cantidades iguales de dos enantiómeros; es ópticamente inactiva.
- En los compuestos con dos centros asimétricos, los enantiómeros tienen configuraciones opuestas en ambos centros asimétricos; los diasterómeros tienen la misma configuración en un centro asimétrico y la configuración opuesta en el otro centro asimétrico.
- Un **compuesto meso** tiene dos o más centros asimétricos y un plano de simetría; es ópticamente inactivo.
- Un compuesto con los mismos cuatro grupos unidos a dos centros asimétricos diferentes tendrá tres estereoisómeros: un compuesto meso y un par de enantiómeros.

PROBLEMAS

43. ¿Cuáles de los siguientes compuestos tiene un centro asimétrico?

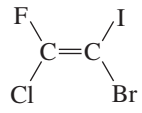
$CHBr_2Cl$ CH_2FCl CH_3CHCl_2 $CHFBrCl$ $CH_3CH_2CHClCH_3$

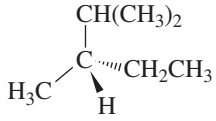
44. Dibuje todos los posibles estereoisómeros de cada uno de los siguientes compuestos. Indique si los estereoisómeros no son posibles

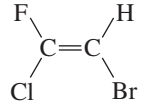
a. 2- bromo-4-metilpentano
b. 2-bromo-4-cloropentano
c. 3-heptano
d. 1-bromo-4-metilciclohexano
e. 1-bromo-3-clorociclobutano
f. 2-iodopentano
g. 3,3-dimetilpentano
h. 3-cloro-1-buteno

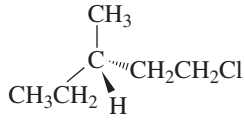
45. Haciendo caso omiso de los isómeros *cis-trans*, dibuje las estructuras de todos los alcanos de fórmula molecular C_5H_{10}. ¿Cuáles pueden existir como isómeros *cis-trans*?

46. Nombre los siguientes compuestos usando los sistemas *R,S* y *E,Z* (Secciones 4.2 y 4.7) cuando sea necesario.

a. 

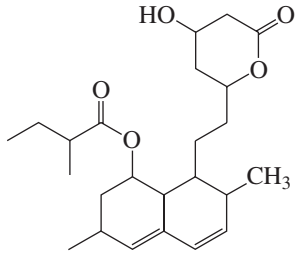
b. 

c. 

d. 

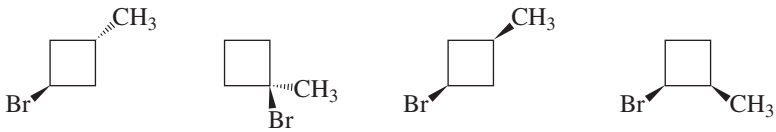
47. De todos los posibles ciclooctanos que tienen un sustituyente cloro y un sustituyente metilo, ¿cuáles *no* tienen ningún centro asimétrico?

48. El Mevacor se utiliza clínicamente para rebajar los niveles de colesterol. ¿Cuántos centros asimétricos tiene el Mevacor?

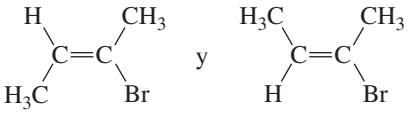


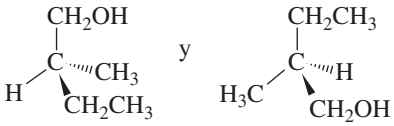
Mevacor®

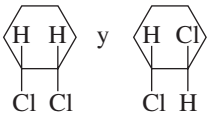
49. ¿Cuál de los siguientes compuestos es ópticamente activo?

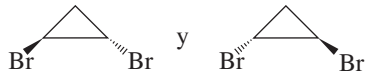


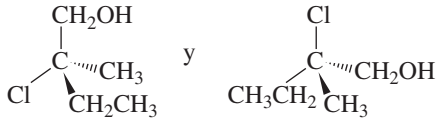
50. ¿Qué representan los siguientes pares de estructuras: compuestos idénticos, enantiómeros, diasterómeros o isómeros constitucionales?

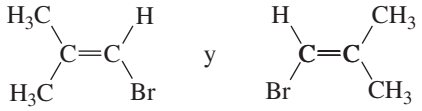
a. 

b. 

c. 

d. 

e. 

f. 

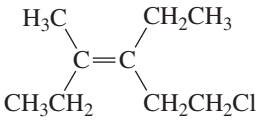
51. ¿Cuál es la prioridad relativa de cada juego de sustituyentes?

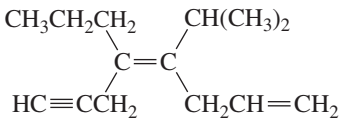
a.	$-CH_2CH_2CH_3$	$-CH_2(CH_3)_2$	$-CH{=}CH_3$	$-CH_3$
b.	$-CH_2NH_2$	$-NH_2$	$-OH$	$-CH_2OH$
c.	$-C(=O)CH_3$	$-CH{=}CH_2$	$-Cl$	$-C{\equiv}N$

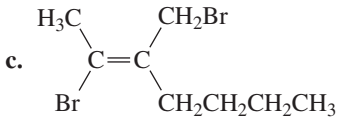
52. ¿Cuál de los siguientes compuestos tiene un estereoisómero aquiral?
a. 2,3-diclorobutano **b.** 2,3-dicloropentano **c.** 2,4-dibromopentano **d.** 2,3-dibromopentano

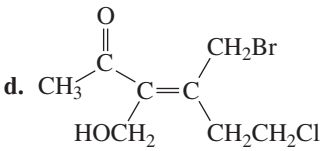
53. Dibuje los estereoisómeros del 2,4-diclorohexano. Indique los pares de enantiómeros y los pares de diasterómeros.

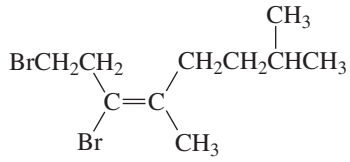
54. Diga si los siguientes compuestos tienen configuración *E* o *Z*:

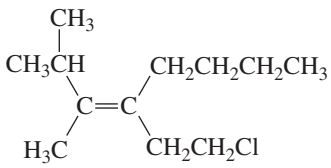
a. 

b. 

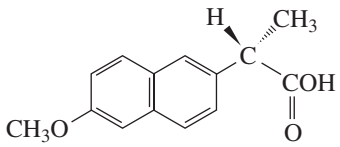
c. 

d. 

e. 

f. 

55. El estereoisómero del naproxeno, que es el componente activo del Aleve y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, se muestra a continuación. ¿Cuál es el componente activo: el (*R*)-naproxeno o el (*S*)-naproxeno?

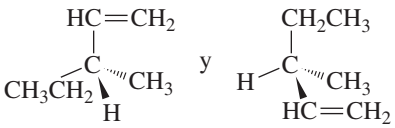


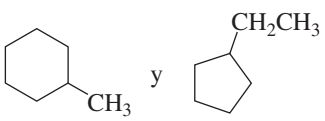
(?)-naproxeno

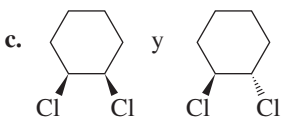
56. Una disolución de un compuesto desconocido (3,0 g de compuesto en 20 mL de disolución), se colocó en la cubeta del polarímetro, un tubo de 2,0 dm de largo, y se midió que el plano de polarización de la luz había girado 180° en sentido contrario a las agujas del reloj. ¿Cuál es la rotación específica del compuesto?

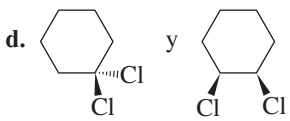
57. Explique cómo están relacionados *R* y *S* con (+) y (−).

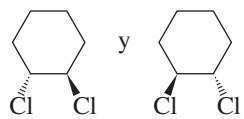
58. ¿Qué representan los siguientes pares de estructuras: compuestos idénticos, enantiómeros, diasterómeros o isómeros constitucionales?

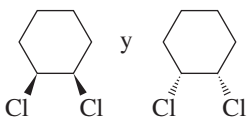
a. 

b. 

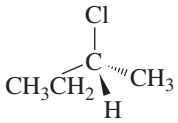
c. 

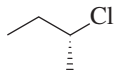
d. 

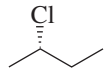
e. 

f. 

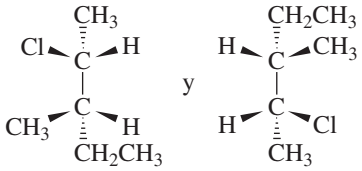
59. Indique si cada una de las siguientes estructuras es: (*R*)-2-clorobutano o (*S*)-2-clorobutano.

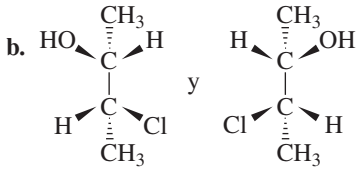
a. 

b. 

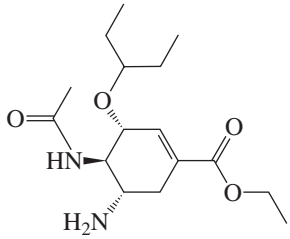
c. 

60 Indique si los siguientes pares de estructuras representan compuestos idénticos o enantiómeros.

a. 

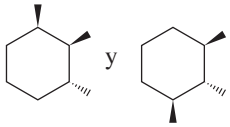
b. 

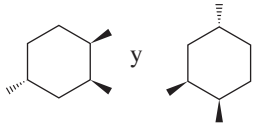
61. El Tamiflu se usa para la prevención y tratamiento de la gripe. ¿Cuál es la configuración de cada uno de sus centros asimétricos? (Véase «El Tamiflu funciona» que se explica en el capítulo 18.)

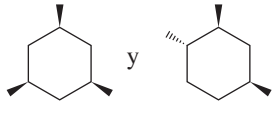


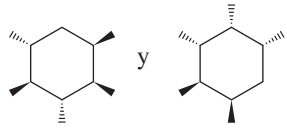
Tamiflu®

62. ¿Qué representan los siguientes pares de estructuras: compuestos idénticos, enantiómeros, diasterómeros o isómeros constitucionales?

a. 

b. 

c. 

d. 

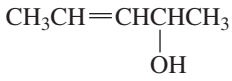
63. Dibuje las estructuras siguientes:

a. (*S*)-1-bromo-1-clorobutano

b. un isómero aquiral del 1,2-dimetilciclohexano

c. un isómero quiral del 1,2-dibromociclobutano

64. El siguiente compuesto tiene solo un centro asimétrico. Entonces, ¿por qué tiene cuatro estereoisómeros?



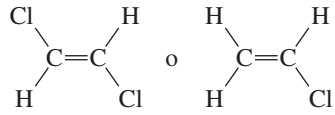
65. **a.** Dibuje todos los isómeros con fórmula molecular C_6H_{12} que tengan un anillo de ciclobutano.

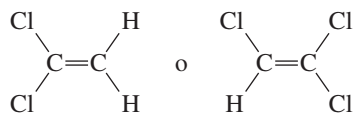
b. Nombre los compuestos sin especificar la configuración de los centros asimétricos.

c. Identifique:

1. los isómeros constitucionales
2. los estereoisómeros
3. los isómeros *cis-trans*
4. los compuestos quirales
5. los compuestos aquirales
6. los compuestos meso
7. los enantiómeros
8. los diasterómeros

66. ¿Qué compuesto tendrá mayor momento dipolar?

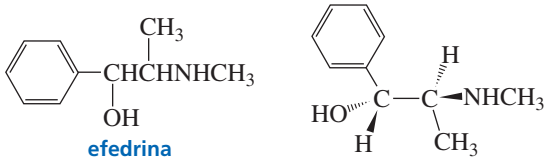
a. 

b. 

67. Durante siglos, los chinos han utilizado el extracto de un grupo de hierbas, llamadas efedráceas, para tratar el asma. De esas plantas se ha extraído un compuesto, llamado efedrina, que se ha demostrado es un potente dilatador de los bronquios.

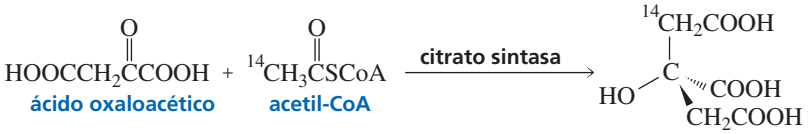
a. ¿Cuántos estereoisómeros tiene la efedrina?

b. El estereoisómero que se muestra a continuación es el que es activo farmacológicamente. ¿Cuál es la configuración de cada uno de sus centros asimétricos?



efedrina

68. La citrato sintasa es una de las enzimas de una serie de reacciones enzimáticas conocidas como el ciclo del ácido cítrico (Sección 19.8), que cataliza la síntesis del ácido cítrico a partir del ácido oxaloacético y acetil-CoA. Si la síntesis se realiza separadamente con acetil-CoA que contiene un carbono radioactivo (^{14}C) en la posición indicada (Sección 1.1), se obtiene el isómero que se muestra a continuación. (Si se comparan dos isótopos, átomos con el mismo número atómico y diferentes números másicos, el de mayor número másico tiene más alta prioridad.)

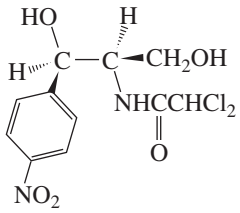


ácido oxaloacético — acetil-CoA — ácido cítrico

a. ¿Qué estereoisómero del ácido cítrico se ha sintetizado?

b. Si el acetil-CoA utilizado en la síntesis contiene ^{12}C en lugar de ^{14}C, el producto de la reacción será: ¿quiral o aquiral?

69. El cloramfenicol es un antibiótico de amplio espectro particularmente activo frente a las fiebres tifoideas. ¿Cuál es la configuración de cada uno de sus centros asimétricos?



cloramfenicol

5

Alquenos

Nomenclatura, estabilidad, y una introducción a su reactividad • Termodinámica y cinética

La torre gótica de la universidad de Glasgow con vista al rio Kelvin (véase la página 159)

En este capítulo se explica el origen del nombre Kelvin para la escala absoluta de temperaturas, pero también se explica cómo llegan a nuestros alimentos los ácidos grasos trans, cómo se pueden controlar las poblaciones de insectos y cómo los compuestos se reconocen unos a otros en el interior de sistemas biológicos.

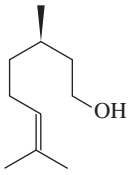
Los tomates se transportan verdes, para que no se dañen en el transporte. La maduración comienza cuando se les expone al eteno.

En el Capítulo 3 se ha visto que los alcanos son hidrocarburos que contienen solamente enlaces *simples* carbono-carbono. Ahora se van a ver los **alquenos**, hidrocarburos que contienen un *doble* enlace carbono-carbono.

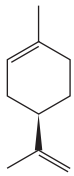
Como los *alcanos* contienen el máximo posible de enlace C—H, es decir, están saturados con hidrógeno, se les llama **hidrocarburos saturados**. Por el contrario, a los *alquenos* se les llama **hidrocarburos insaturados** porque tienen menos hidrógenos del máximo posible.

$CH_3CH_2CH_2CH_3$	$CH_3CH{=}CHCH_3$
un alcano	**un alqueno**
hidrocarburo saturado	**hidrocarburo insaturado**

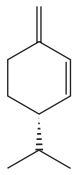
Los alquenos juegan un importante papel en biología. Por ejemplo, el eteno ($CH_2{=}CH_2$), el alqueno más pequeño, es una hormona vegetal, un compuesto que controla el crecimiento y otros factores en los tejidos vegetales. Entre otras cosas, el eteno influye en la germinación de las semillas, y en la maduración de flores y frutos. Muchos de los aromas y fragancias producidos por las plantas pertenecen a la familia de los alquenos.



citronelol
en el aceite de rosas y de geráneo



limoneno
en el aceite de limón y de naranja



***β*-felandreno**
en el aceite de eucalipto

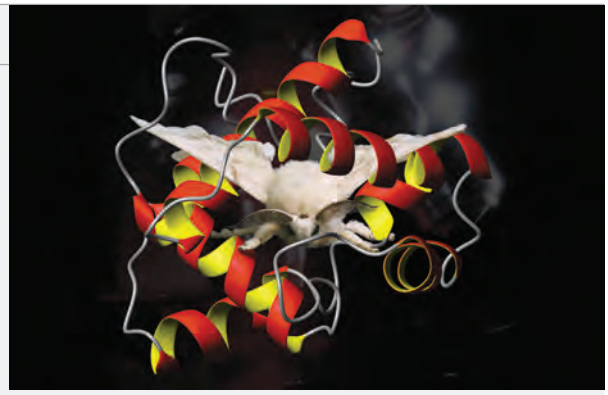
En la Sección 4.1 se han estudiado las estructuras de los alcanos. Ahora se van a estudiar los alquenos, su nomenclatura y la reacción de un alqueno, poniendo especial atención a los pasos por los que discurre la misma y a los cambios energéticos que la acompañan. Posteriormente se utilizarán los cambios de energía que ocurren en la reacción para entender los factores que afectan a la estabilidad de un alqueno. Se verá que la discusión de este capítulo se resuelve con conceptos que son ya conocidos y algo de información nueva que ayudará a ampliar los conceptos fundamentales que se utilizan en los capítulos sucesivos.

Feromonas

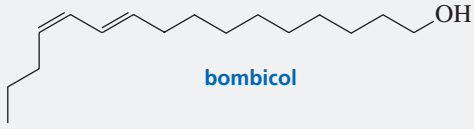
Los insectos se comunican por medio de feromonas, sustancias químicas que otros insectos de la misma especie detectan con sus antenas. La mayor parte de las feromonas sexuales, de alarma o de rastro, son alquenos o se sintetizan a partir de alquenos.

El bombicol es la feromona sexual de la mariposa de la seda (*Bombyx mori*). Las moléculas de bombicol se difunden a través de poros abiertos en las antenas del macho. Cuando el bombicol se une a su receptor, se produce una carga eléctrica que produce un impulso nervioso que va al cerebro. Pero el bombicol es una molécula apolar que tiene que cruzar una disolución acuosa para llegar a su receptor. Este problema se resuelve con una proteína portadora del bombicol. La proteína envuelve al bombikol en un recinto hidrofóbico y lo transporta hasta el receptor. El área alrededor del receptor es relativamente ácida y el descenso de pH hace que la proteína se despliegue y libere el bombicol al receptor.

Interferir con la capacidad de los insectos para enviar o recibir señales químicas es la forma de controlar la población de insectos, de forma segura para el medioambiente. Por ejemplo, se han utilizado trampas con un atrayente sexual sintético para controlar la población de insectos que destruyen las cosechas, como la polilla gitana asiática o el gorgojo del algodón.



Bombyx mori superpuesta en su proteína transportadora.



bombicol

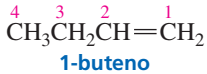
5.1 NOMENCLATURA DE LOS ALQUENOS

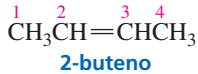
El **grupo funcional** es el centro de reactividad de una molécula orgánica. En un alqueno, el doble enlace es el grupo funcional. La IUPAC utiliza sufijos para distinguir los grupos funcionales. El nombre sistemático de los alquenos se obtiene remplazando la terminación *ano* de un alcano por *eno*. Así, el alqueno de dos carbonos se llama eteno, el de tres, propeno. El eteno se puede llamar también por su nombre común: etileno.

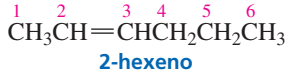
	$H_2C{=}CH_2$	$CH_3CH{=}CH_2$		
nombre sistemático:	**eteno**	**propeno**	**ciclopenteno**	**ciclohexeno**
nombre común:	**etileno**	**propileno**		

Para nombrar compuestos con sufijos de grupos funcionales, se deben seguir las siguientes reglas:

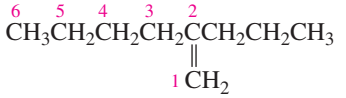
1. Primero se determina el número de átomos de carbono en la cadena más larga que contiene el grupo funcional (en este caso el doble enlace carbono-carbono) y se numera en la dirección que permita expresar la posición del grupo funcional con el número más bajo posible. Por ejemplo, 1-buteno significa que el doble enlace está entre el primero y el segundo carbono del buteno; 2-hexeno significa que el doble enlace está entre el segundo y el tercer carbono del hexeno. (Los cuatro nombres de alquenos, dados en la página 149, no necesitan número porque no hay ambigüedad).


1-buteno


2-buteno


2-hexeno

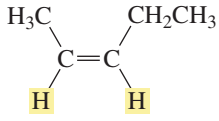
Numere la cadena más larga que contiene el grupo funcional, en la dirección en que el sufijo del grupo funcional sea el número más bajo posible.

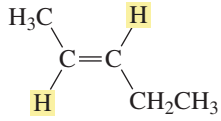

2-propil-1-hexeno

la cadena más larga tiene ocho carbonos pero la más larga que contiene el grupo funcional tiene seis carbonos, por lo que el compuesto es un hexeno

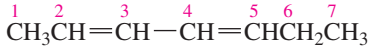
Observe que el 1-buteno no tiene nombre común. Podría apetecer llamarle «butileno» como se llama «propileno» al propeno, pero no es correcto porque podría designar tanto al 1-buteno como al 2-buteno y eso no es correcto, porque un nombre no puede ser ambiguo.

Los estereoisómeros de un alqueno se nombran usando los prefijos cis o trans (o *E*, *Z*).

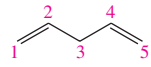

cis-2-penteno
o
(*Z*)-2-penteno


trans-2-penteno
o
(*E*)-2-penteno

2. Para un compuesto con dos dobles enlaces, se sustituye la terminación «eno» por «dieno».

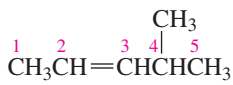

2,4-heptadieno

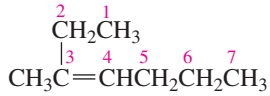
1,3-pentadieno

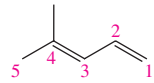

1,4-pentadieno

3. Los nombres de los sustituyentes se colocan delante del nombre de la cadena más larga que contiene el grupo funcional, junto con el número que indica el carbono al cual está unido el sustituyente. Obsérvese que *cuando el nombre de un compuesto contiene a la vez, el sufijo de un grupo funcional y un sustituyente, el sufijo del grupo funcional debe tener el número más bajo posible*.

Cuando hay un sufijo de un grupo funcional y un sustituyente, el sufijo del grupo funcional debe tener el número más bajo posible.

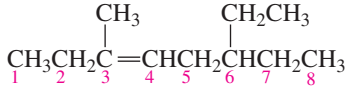

4-metil-2-penteno

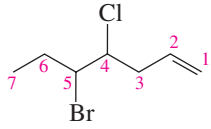

3-metil-3-hepteno


4-metil-1,3-pentadieno

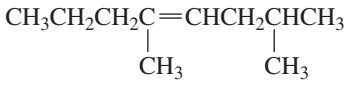
4. Si una cadena tiene más de un sustituyente, los sustituyentes se ordenan por orden alfabético, usando las mismas reglas alfabetización de la sección 3.2. Entonces se asignan los números adecuados a cada sustituyente.

Los sustituyentes se colocan por orden alfabético.

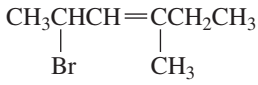

6-etil-3-metil-3-octeno


5-bromo-4-cloro-1-hepteno

5. Si al contar en las dos direcciones resulta el mismo número para el grupo funcional, el nombre correcto es el que tenga el número más bajo para el sustituyente. Por ejemplo, el compuesto que se muestra a continuación a la izquierda, es un 4-octeno, tanto si se numera la cadena de izquierda a derecha, como si se numera de derecha a izquierda. Si se numera de izquierda a derecha, los sustituyentes están en posiciones 4 y 7, pero si se numera de derecha a izquierda, estarán en posiciones 2 y 5. De estos cuatro números, el 2 es el más bajo, por lo que el nombre correcto será 2,5-dimetil-4-octeno.



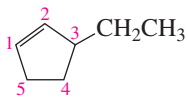
2,5-dimetil-4-octeno
no
4,7-dimetil-4-octeno
porque 2 < 4



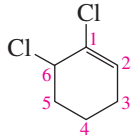
2-bromo-4-metil-3-hexeno
no
5-bromo-3-metil-3-hexeno
porque 2 < 3

Un sustituyente recibe el número más bajo posible solo si no hay sufijo para un grupo funcional, o si el número del grupo funcional sufijo es el mismo contando en ambas direcciones.

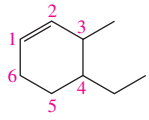
6. No se necesita número para indicar la posición del doble enlace en un alqueno cíclico porque el anillo siempre se numera de forma que el doble enlace esté entre los carbonos 1 y 2. Para asignar los números a los otros sustituyentes se cuenta alrededor del anillo (en el sentido de las agujas del reloj y en el sentido contrario) y se ponen en el nombre los números más bajos posibles.



3-etilciclopenteno



1,6-diclorociclohexeno



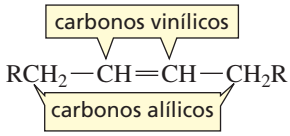
4-etil-3-metilciclohexeno

Obsérvese que el 1,6-diclorociclohexeno *no* se llama 2,3-diclorociclohexeno porque el primer nombre tiene el número más bajo del sustituyente (1), aunque no sea menor la suma de ambos números (1 + 6 = 7 frente a 2 + 3 = 5).

Recuérdese que el nombre del sustituyente se establece *antes* que el nombre de la cadena principal, y el sufijo del grupo funcional se establece *después* del nombre de la cadena principal.

cloro, metil, etc. → **[sustituyente] [cadena principal] [sufijo del grupo funcional]** ← eno

Los carbonos sp^2 de un alqueno se llaman **carbonos vinílicos**. Un carbonos sp^3 contiguo a un carbono vinílico, se llama **carbono alílico**.



Un hidrógeno unido a un carbono vinílico se llama **hidrógeno vinílico**, y un hidrógeno unido a un carbono alílico se llama **hidrógeno alílico** .

PROBLEMA 1♦

a. ¿Cuántos hidrógenos vinílicos hay en el compuesto anterior?
b. ¿Cuántos hidrógenos alílicos tiene?

Hay dos grupos que contienen un doble enlace y que se utilizan frecuentemente como nombres comunes: el **grupo vinilo** y el **grupo alilo**. El grupo vinilo es el grupo más pequeño posible que contiene un carbono vinílico y el grupo alilo es el grupo más pequeño posible que contiene un carbono alílico. Cuando se utilizan los nombres «vinilo» o «alilo» el sustituyente debe estar unido al carbono vinílico o alílico.

	$CH_2{=}CH-$	$CH_2{=}CHCH_2-$
	grupo vinílico	grupo alílico
	$CH_2{=}CHCl$	$CH_2{=}CHCH_2Br$
nombre común:	cloruro de vinilo	bromuro de alilo
nombre sistematico:	cloroeteno	3-bromopropeno

PROBLEMA 2♦

Dibuje la estructura de los siguientes compuestos:

a. 3,3-dimetilciclopenteno

b. 6-bromo-2,3-dimetil-2-hexeno

c. etilviniléter

d. alcohol alílico

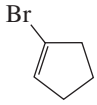
PROBLEMA 3♦

¿Cuál es el nombre sistemático de los siguientes compuestos?

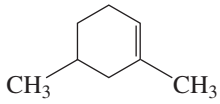
a. $CH_3CH(CH_3)CH{=}CHCH_3$

b. $CH_3CH_2C(CH_3){=}C(Cl)CHCH_3$

c.

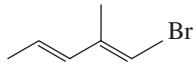


d.



e. $BrCH_2CH_2CH{=}CCH_3$, CH_2CH_3

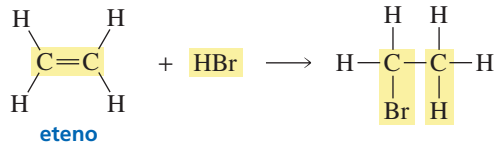
f.



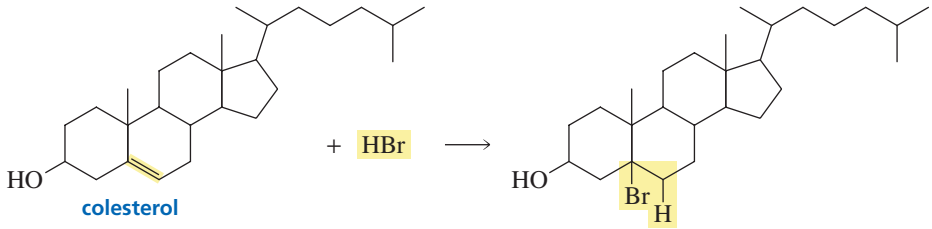
5.2 REACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS SEGÚN SU GRUPO FUNCIONAL

Hay muchos millones de compuestos orgánicos y cada año aparecen muchos más. Si hubiese que memorizar cómo reaccionan cada uno de ellos, el estudio de la química orgánica sería imposible. Afortunadamente, se pueden clasificar en familias y todos los miembros de la misma familia reaccionan de la misma manera.

La familia a la que pertenece un compuesto orgánico está determinada por su grupo funcional. El **grupo funcional** determina el tipo de reacciones que puede tener el compuesto. Ya se ha visto el grupo funcional de los alquenos: el doble enlace carbono-carbono. Todos los compuestos con un doble enlace carbono-carbono reaccionan de la misma manera, tanto si es una molécula pequeña como el eteno, o una molécula grande como el colesterol. (Hay una tabla de grupos funcionales en la contraportada delantera de este libro).

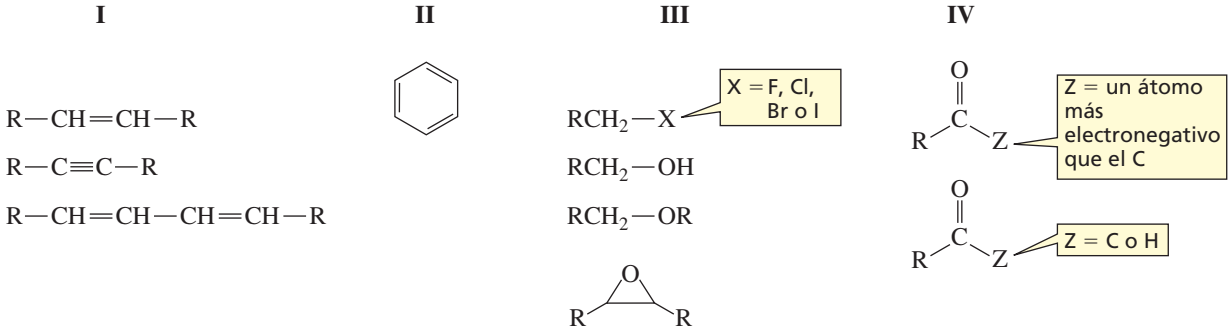


eteno



colesterol

Lo que hace aún más fácil el estudio de la química orgánica es que todas las familias de compuestos orgánicos se pueden colocar en uno de estos cuatro grupos, y todas las familias de un grupo reaccionan de forma general. Se empezará con el estudio de las reacciones de los alquenos, una familia que pertenece al primero de estos grupos.



5.3 REACTIVIDAD DE LOS ALQUENOS. LAS FLECHAS CURVAS INDICAN EL FLUJO DE ELECTRONES

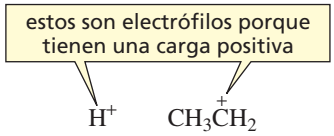
Cuando se estudian las reacciones de un determinado grupo funcional hay que entender por qué el grupo funcional reacciona de la manera que lo hace. No es suficiente mirar a las dos reacciones de la Sección 5.2 y ver que el doble enlace carbono-carbono reacciona con el HBr para formar un producto en el que el H y el Br ocupan el lugar del enlace π. Es necesario entender por qué ocurre la reacción. Si se entiende la razón de la reactividad de cada grupo funcional, se puede alcanzar el punto en el que, con solo ver un compuesto orgánico, se puedan predecir las posibles reacciones del compuesto.

En esencia, la química orgánica es siempre la interacción de átomos o moléculas *ricos en electrones* con otros átomos o moléculas con *deficiencia de electrones*. Estas son las fuerzas que hacen que las reacciones tengan lugar. Por tanto, cada vez que aparezca un nuevo grupo funcional, hay que recordar que las reacciones en las que intervenga, se pueden explicar con una regla muy simple:

> *Los átomos o moléculas con deficiencia de electrones son atraídos por los átomos o moléculas ricos en electrones.*

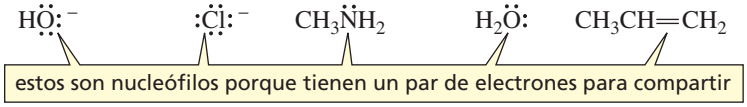
Por consiguiente, para entender cómo reacciona un grupo funcional, hay que aprender a reconocer los átomos o moléculas ricos en electrones o deficientes en electrones.

Un átomo o molécula deficiente de electrones se denomina **electrófilo**. Literalmente, electrófilo significa «amante de electrones» (del griego philos: amigo de, amante). Un electrófilo busca un par de electrones. Es fácil reconocer un electrófilo porque generalmente tiene una carga positiva.

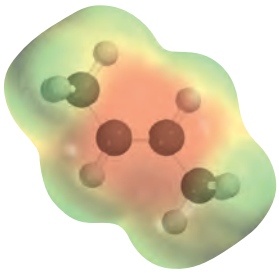


Los átomos o moléculas deficientes en electrones se atraen con los átomos o moléculas ricos en electrones.

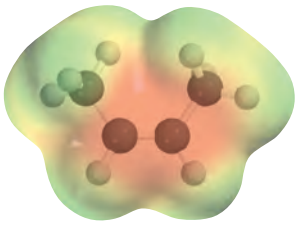
Un átomo o molécula rico en electrones se denomina **nucleófilo**. Un nucleófilo tiene un par de electrones que puede compartir. Nucleófilos y electrófilos se atraen entre sí (como las cargas positivas y negativas) porque los nucleófilos tienen electrones para compartir y los electrófilos están buscando electrones. Es decir, la regla precedente se puede redactar como: *los nucleófilos reaccionan con los electrófilos*.



Un nucleófilo reacciona con un electrófilo.



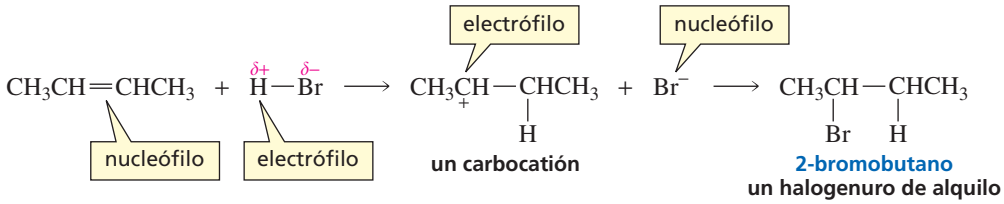
trans-2-buteno



cis-2-buteno

La regla «*los nucleófilos reaccionan con los electrófilos*» permite predecir la reacción característica de un alqueno. Se ha visto que el enlace π de un alqueno consiste en una nube electrónica por encima y por debajo del enlace σ. Como resultado de esta nube electrónica, un alqueno es una molécula rica en electrones: es un nucleófilo. (Véanse los mapas de potencial electrostático del *cis*- y *trans*-2-buteno, que tienen un área de color naranja pálido correspondiente a una zona rica en electrones). También se ha visto que el enlace π es más débil que el enlace σ (Sección 1.14). El enlace π es el más fácil de romper cuando reacciona el alqueno. Por estas razones, se puede predecir que un alqueno reaccionará con un electrófilo y, en el proceso, el enlace π se romperá.

Por tanto, si un reactivo como el bromuro de hidrógeno se añade a un alqueno, el alqueno (un nucleófilo) reaccionará con el hidrógeno del HBr, que está parcialmente cargado positivamente (un electrófilo); el producto de la reacción será un carbocatión. En una segunda etapa, el carbocatión cargado positivamente (un electrófilo) reaccionará con el ion bromuro cargado negativamente (un nucleófilo) para formar un halogenuro de alquilo.



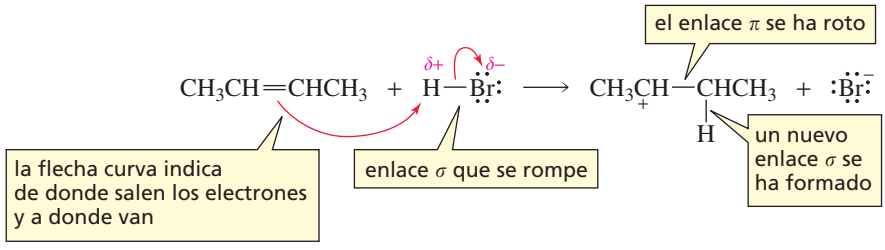
El mecanismo de una reacción describe paso a paso el proceso por el cual los reactivos se transforman en productos.

La descripción paso a paso del proceso por el cual los reactivos (en este caso, alqueno + HBr) se transforman en productos (un halogenuro de alquilo) se denomina **mecanismo de la reacción**. Para ayudar a entender un mecanismo, se dibujan unas flechas curvas que muestran el movimiento de los electrones a medida que se van formando los nuevos enlaces covalentes y se van rompiendo los enlaces existentes. Cada flecha representa el movimiento simultáneo de dos electrones (un par) desde un centro rico en electrones (la cola de la flecha) hasta un centro deficiente de electrones (la punta de la flecha). De esta manera, las flechas indican los enlaces que se forman y los enlaces que se han roto (Sección 2.3).

En la reacción del 2-buteno con HBr, se ha dibujado una flecha que indica cómo los dos electrones del enlace π del alqueno son atraídos por el hidrógeno del HBr, que está parcialmente cargado positivamente. El hidrógeno no está libre inmediatamente porque todavía está unido al bromo, y un hidrógeno solo puede estar unido a un átomo (Sección 1.4). Por tanto, cuando los electrones π se mueven hacia el hidrógeno, el enlace H—Br se rompe, quedándose el bromo con los electrones de enlace. Obsérvese que los electrones π son sacados de un carbono sp^2, pero continúan unidos al otro. Por tanto, los dos electrones que originariamente formaban el enlace π, forman ahora un nuevo enlace σ entre un carbono y el hidrógeno del HBr. El producto está cargado positivamente porque el carbono sp^2 que no ha formado el nuevo enlace con el hidrógeno, ya no comparte los electrones del enlace π.

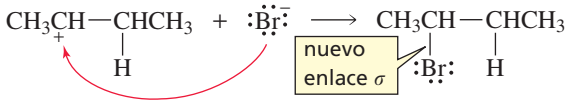
Las flechas curvas indican el movimiento de los electrones; siempre se dibujan partiendo de un centro rico en electrones hasta un centro deficiente de electrones.

Una punta de flecha con dos arpones indica el movimiento de dos electrones.



En la segunda etapa de la reacción, un par solitario del ion bromuro, cargado negativamente, forma un enlace con el carbono cargado positivamente del carbocatión. Obsérvese que en las dos etapas de la reacción, *un nucleófilo reacciona con un electrófilo*.

Una flecha curva indica de donde salen los electrones y a donde van.



Sabiendo solamente que un nucleófilo reacciona con un electrófilo, y que el enlace π es el más débil de los enlaces del alqueno, se puede predecir que el producto de la reacción de 2-buteno y HBr, es 2-bromobutano. La reacción global representa la adición de 1 mol de HBr a 1 mol del alqueno. Por ello, la reacción se llama **reacción de adición**. Como la primera etapa de la reacción, es la adición de un electrófilo (H^+) al alqueno, la reacción se debe llamar **reacción de adición electrófila**.

Las reacciones de adición electrófilas son las reacciones características de los alquenos.

Los alquenos dan reacciones de adición electrófila.

En este momento, quizás alguien puede pensar que sería más fácil memorizar que el 2-bromobutano es el producto de la reacción, sin tratar de entender el mecanismo que explica por qué el 2-bromobutano es el producto. Sin embargo, pronto se dará cuenta que hay muchas más reacciones y que no es posible memorizarlas todas. Será más fácil aprender unos pocos mecanismos, basados en reglas parecidas, que intentar memorizar miles de reacciones. Si se entienden los mecanismos de cada reacción, se entenderán los principios unificadores de la química orgánica, haciendo más fácil el dominio de esta materia y haciéndola divertida.

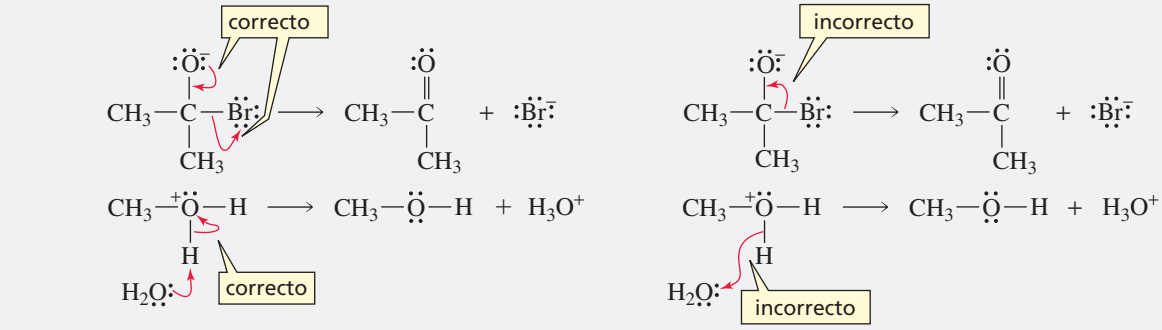
PROBLEMA 4♦

¿Cuáles de las siguientes especies son electrófilas y cuáles son nucleófilas?

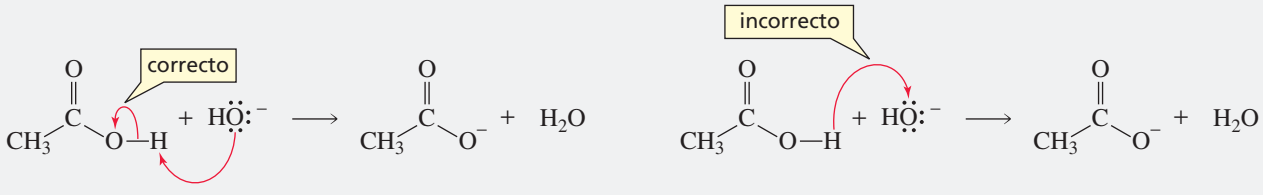
H^- CH_3O^- $CH_3C{\equiv}CH$ $CH_3\overset{+}{C}HCH_3$ NH_3

Las flechas curvas

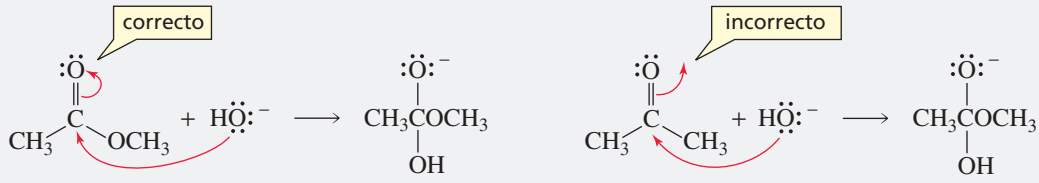
1. Las flechas se utilizan para mostrar tanto los enlaces que se forman como los enlaces que se rompen. Las flechas se dibujan apuntando en la dirección del flujo de electrones; nunca deben ir en sentido contrario. Esto significa que *una flecha partirá desde un átomo cargado negativamente o terminará en un átomo cargado positivamente.*



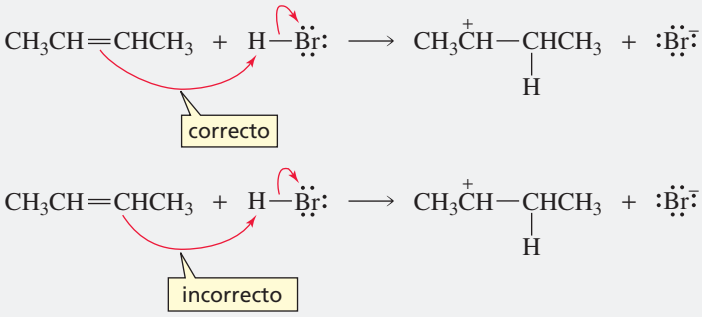
2. Las flechas curvas indican el movimiento de los electrones. *Nunca deben usarse para mostrar el movimiento de un átomo.*



3. *La punta de la flecha siempre apunta a un átomo o a un enlace*. Nunca se dibuja la punta de flecha hacia el espacio exterior.



4. Una flecha curva parte de una fuente de electrones; no empiezan en un átomo. En el siguiente ejemplo, la flecha empieza en el enlace π rico en electrones, y no en un átomo de carbono.



PROBLEMA 5

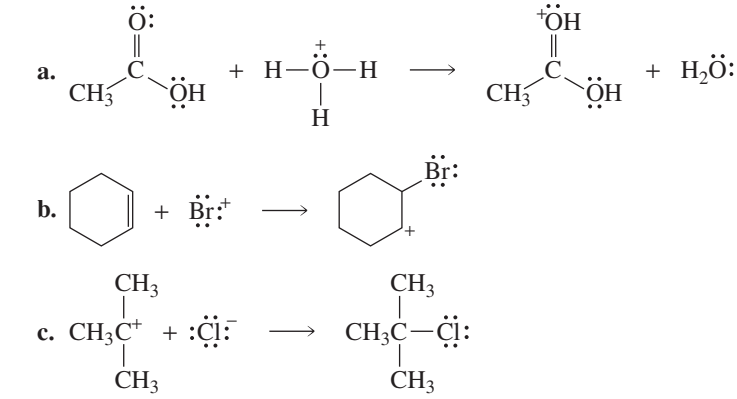
Dibuje las consecuencias de seguir las flechas incorrectas de la Parte 1 del apartado «Las flechas curvas» (página 155). ¿qué estaría mal en las estructuras obtenidas?

PROBLEMA 6 Resuelto

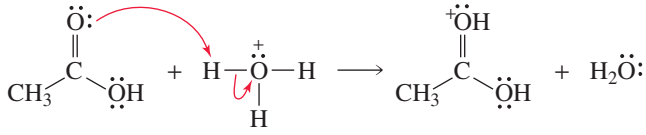
Utilizando flechas curvas, demuéstrese el movimiento de los electrones en cada una de las siguientes etapas de reacción. (Ayuda: observe los reactivos y los productos, y dibuje las flechas para convertir los reactivos en productos).

NOTA AL ESTUDIANTE

Es muy importante aprender a dibujar las flechas curvas. Debe hacer cuidadosamente la Tutoría de la página 174, que no lleva más de 15 minutos, pero puede significar una gran diferencia favorable en el desarrollo del curso.



Solución a 6a El oxígeno doblemente enlazado gana un protón; el H_3O^+ pierde un protón pero su oxígeno retiene los electrones que compartía con el protón. Obsérvese que el oxígeno que gana el protón se carga positivamente, y el oxígeno que pierde el protón queda sin carga.



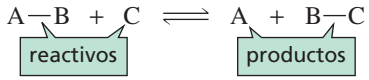
PROBLEMA 7

Para cada una de las reacciones del problema 6, indique qué reactivo es el nucleófilo y cuál es el electrófilo.

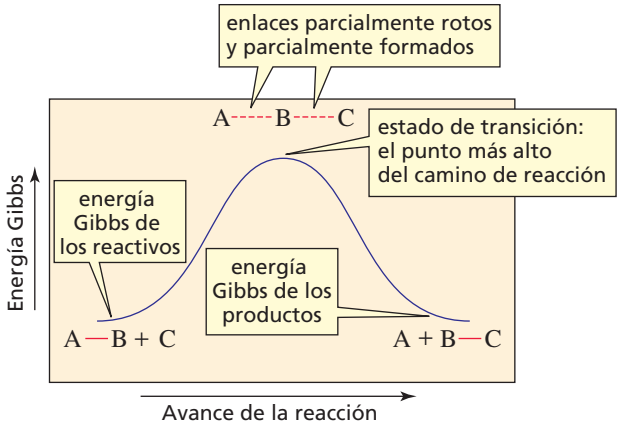
El diagrama de la reacción describe los cambios de energía que tienen lugar durante la reacción

Como se ha visto en la página 154, el mecanismo de una reacción describe las etapas conocidas que deben ocurrir para que los reactivos se transformen en productos. El **diagrama de la reacción** muestra los cambios de energía que tienen lugar en cada una de esas etapas.

En un diagrama o perfil de reacción se representa la energía total de todas las especies frente al avance de la reacción. Una reacción progresa de izquierda a derecha como se escribe la ecuación química, por lo que la energía de los reactivos se representa en el lado izquierdo del eje *x*, y la energía de los productos se representa en el lado derecho. La Figura 5.1 representa un diagrama típico para describir la reacción de A—B con C para formar A y B—C. Recuérdese que *cuanto más estables son las especies, más baja es su energía*.



A medida que los reactivos se convierten en productos, la reacción pasa a través de un máximo de energía llamado **estado de transición**. La estructura del estado de transición es intermedia entre la estructura de los reactivos y la estructura de los productos. A medida que los reactivos se convierten en productos, los enlaces que se rompen y los enlaces que se forman, están parcialmente rotos y parcialmente formados en el estado de transición. (Se suelen utilizar líneas discontinuas para indicar un enlace parcialmente roto o parcialmente formado). La altura del estado de transición (diferencia entre la energía de los productos y la energía del estado de transición) indica las posibilidades que tiene la reacción de producirse; si la altura es muy grande, los reactivos no serán capaces de alcanzarla y no se convertirán en productos, por lo tanto, la reacción no tendrá lugar.



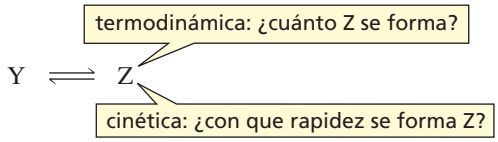
Cuanto más estables son las especies, más baja es su energía.

◀ Figura 5.1
El diagrama de la reacción muestra las variaciones de energía que tienen lugar a medida que la reacción avanza, de los reactivos a los productos. Las líneas discontinuas en el estado de transición indican enlaces parcialmente rotos o parcialmente formados.

5.4 TERMODINÁMICA: ¿CUÁNTO PRODUCTO SE FORMA?

Para entender las variaciones de energía que tienen lugar en una reacción como la adición de HBr a un alqueno, es preciso entender algunos conceptos básicos de *termodinámica*, que describen una reacción en equilibrio, y de *cinética,* que explican las velocidades de las reacciones químicas.

Considérese una reacción en la que Y se convierte en Z: la *termodinámica* de la reacción nos dirá las cantidades relativas de reactivos (Y) y productos (Z) presentes cuando la reacción alcanza el equilibrio, mientras que la *cinética* nos dirá la rapidez con que Y se convierte en Z.

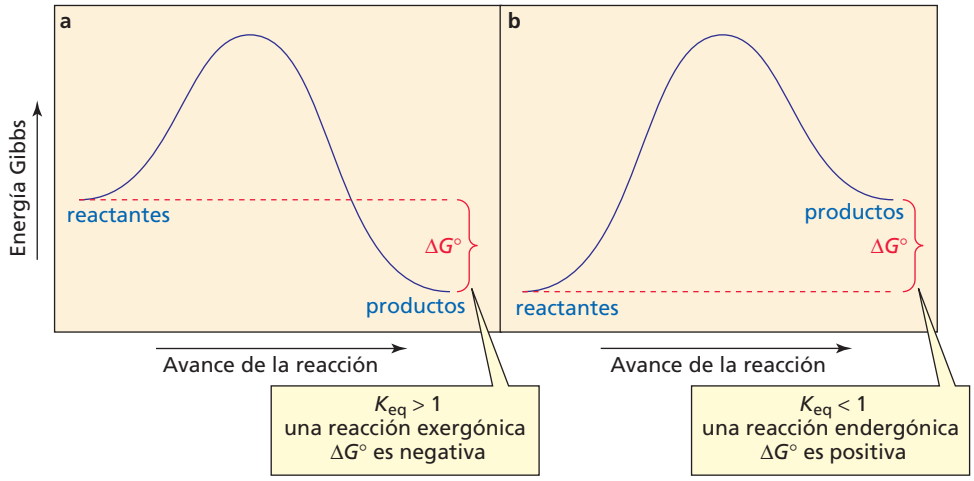


La **termodinámica** describe las propiedades de un sistema en equilibrio. Las concentraciones relativas de reactivos y productos en el equilibrio se pueden expresar mediante una constante de equilibrio, K_{eq}.

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

$$K_{eq} = \frac{[\text{productos}]}{[\text{reactivos}]} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Una reacción termina cuando el sistema alcanza el equilibrio. Las concentraciones relativas de reactivos y productos en el equilibrio dependen de sus estabilidades relativas: *cuanto más estable es un compuesto, mayor es su concentración en el equilibrio*. Si los productos son más estables (menor energía Gibbs) que los reactivos (Figura 5.2a), en el equilibrio habrá una concentración más alta de productos que de reactivos, y K_{eq}. será mayor que 1. Por otra parte, si los reactivos son más estables que los productos (Figura 5.2b), en el equilibrio habrá una concentración más alta de reactivos que de productos, y K_{eq}. será menor que 1. Una reacción que conduce a una concentración más alta de productos que de reactivos se llama **reacción favorable**.



▶ Figura 5.2
Diagramas de reacción para:
(a) una reacción en la que los productos son más estables que los reactivos (reacción exergónica) y
(b) una reacción en la que los productos son menos estables que los reactivos (reacción endergónica).

Ahora se puede entender por qué la fuerza de un ácido está determinada por la estabilidad de su base conjugada (Sección 2.6); cuando las bases se hacen más estables, las constantes de equilibrio (K_a) para su formación son más grandes, y cuanto mayor es K_a más fuerte es el ácido.

La diferencia entre la energía Gibbs de los productos y la energía Gibbs de los reactivos, en condiciones estándar se denomina **variación de energía Gibbs estándar**, $\Delta G°$. El símbolo ° indica las condiciones estándar, que significan que todas las especies están a concentración 1 M y a una presión de 1 bar.

$$\Delta G° = \text{energía Gibbs de los productos} - \text{energía Gibbs de los reactivos}$$

A partir de esta ecuación se puede ver que $\Delta G°$ será negativa si los productos tienen menor energía Gibbs (son más estables) que los reactivos. En otras palabras, la reacción liberará más energía que la que consume; estas reacciones se llaman **reacciones exergónicas** (Figura 5.2a).

Si los productos tienen mayor energía Gibbs (son menos estables) que los reactivos, $\Delta G°$ será positiva y la reacción consumirá más energía de la que libera; estas reacciones se llaman **reacciones endergónicas** (Figura 5.2b).

Cuanto más estable es un compuesto, mayor es su concentración en el equilibrio.

Cuando los productos están favorecidos en el equilibrio, $\Delta G°$ es negativa y K_{eq} es mayor que 1.

Cuando los reactivos están favorecidos en el equilibrio, $\Delta G°$ es positiva y K_{eq} es menor que 1.

Se ha visto que la constante de equilibrio, (K_{eq}) y la variación de energía Gibbs estándar ($\Delta G°$) pueden indicar si los reactivos o los productos están favorecidos en el equilibrio. Estas dos magnitudes están relacionadas por la ecuación

$$\Delta G° = -RT \ln K_{eq}$$

donde R es la constante de los gases (1,986 cal K^{-1} mol^{-1} ó 8,314 J K^{-1} mol^{-1})* y T es la temperatura en kelvins. (La escala Kelvin no tiene temperaturas negativas; el 0 K es la temperatura más baja conocida y equivale a −273,15 °C. La transformación de escala es K = °C + 273,15; y 25 °C = 298,15 K).

* 1 kcal = 4,184 kJ.

La variación de energía Gibbs estándar, $\Delta G°$, tiene un componente entálpico ($\Delta H°$) y otro entrópico ($\Delta S°$) (T es la temperatura en grados kelvin):

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$$

El término de **entalpía** ($\Delta H°$) es el calor liberado o consumido durante la reacción. Se libera calor cuando se forman enlaces y se consume cuando se rompen. Por tanto, $\Delta H°$ es una medida de la energía de los enlaces formados y rotos durante el proceso de convertir los reactivos en productos.

$\Delta H°$ = calor necesario para romper enlaces − calor liberado al formar enlaces

Si los enlaces formados en la reacción son más fuertes que los enlaces rotos, se habrá liberado más energía en el proceso de formación que la consumida en el proceso de rotura, y $\Delta H°$ será negativa. Una reacción con $\Delta H°$ negativa se dice que es una **reacción exotérmica**. Si los enlaces formados son más débiles que los que se han roto, $\Delta H°$ será positiva. Una reacción con $\Delta H°$ positiva se dice que es una **reacción endotérmica**.

La **entropía de reacción** ($\Delta S°$) es una medida de la libertad de movimientos en el sistema. La entropía decrece cuando se restringen los movimientos de una molécula. Por ejemplo, en una reacción en la que dos moléculas se unen para formar una molécula, la entropía de los productos es menor que la entropía de los reactivos porque dos moléculas separadas se mueven de forma que ya no pueden moverse cuando están juntas formando una sola molécula. En ese caso, $\Delta S°$ será negativa. En una reacción en la que una molécula se divide en dos, los productos tendrán más libertad de movimiento que los reactivos, y $\Delta S°$ será positiva.

$\Delta S°$ = libertad de movimiento de los productos − libertad de movimiento de los reactivos

PROBLEMA 8

a. Para cada par de reacciones, ¿cuál tendrá la $\Delta S°$ más significativa?
b. ¿Para qué reacciones, la $\Delta S°$ será positiva?

1. $A \rightleftharpoons B$ o $A + B \rightleftharpoons C$

2. $A + B \rightleftharpoons C$ o $A + B \rightleftharpoons C + D$

William Thomson (1824-1907) nació en Belfast, Irlanda del Norte. Fue profesor de filosofía natural en la Universidad de Glasgow, Escocia. Por haber desarrollado la escala absoluta de temperaturas y otros trabajos en física matemática recibió el título de Barón Kelvin, por lo que se le conoce como ***Lord Kelvin***. El nombre viene de un pequeño rio que atraviesa la Universidad de Glasgow (véase la página 148). Su estatua está en el jardín botánico junto a la Universidad Queen's de Belfast.

La entropía es una medida de la libertad de movimientos de un sistema.

Se ha visto que una reacción favorable debe tener $\Delta G°$ negativa (y $K_{eq} > 1$). Si se examina la expresión de la variación de la energía Gibbs estándar, puede concluirse que valores negativos de $\Delta H°$ y valores positivos de $\Delta S°$ contribuirán a hacer $\Delta G°$ más negativa. En otras palabras, la formación de productos con enlaces más fuertes y mayor libertad de movimientos hace que $\Delta G°$ sea más negativa, y por consiguiente, la reacción será más favorable.

La formación de productos con enlaces más fuertes y mayor libertad de movimientos hace que $\Delta G°$ sea más negativa.

5.5 CÓMO AUMENTAR LA CANTIDAD DE PRODUCTO FORMADO EN UNA REACCIÓN

Afortunadamente hay formas de aumentar la cantidad de producto que se forma en una reacción.

El **Principio de Le Châtelier** establece que *si se perturba un equilibrio, el sistema reacciona en el sentido de compensar la perturbación*. En otras palabras, si la concentración de C o D disminuye, entonces A y B reaccionarán para formar más C y D, para mantener los valores de la constante de equilibrio. (El valor de una constante se mantiene, por eso se la llama *constante*).

Si se perturba un equilibrio, el sistema reacciona en el sentido de compensar la perturbación.

$$\mathbf{A + B \rightleftharpoons C + D}$$

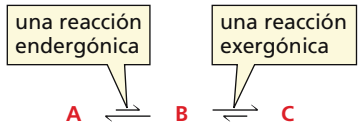
$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Por tanto, si un producto se cristaliza y se saca de la disolución donde se forma, o si se destila como líquido o se libera como un gas, los reactivos continuarán reaccionando para remplazar el producto perdido y mantener las concentraciones relativas de productos

y reactivos (esto es, para mantener el valor de la constante de equilibrio). También se puede formar más producto si se perturba el equilibrio aumentando la concentración de uno (o más) reactivos.

Los organismos vivos obtienen energía mediante una serie de reacciones que convierten las moléculas complejas de los nutrientes (como la glucosa) en moléculas simples (Sección 19.11). Dicha serie de reacciones se llama **ruta metabólica**. Algunas de las reacciones de una ruta metabólica son endergónicas y por ello producen muy poco producto. Sin embargo, la cantidad de producto aumenta si la reacción endergónica es seguida por una reacción muy exergónica: que es otra aplicación del Principio de Le Chaterlier.

Por ejemplo, en las dos reacciones secuenciales mostradas a continuación, se produce muy poco B en la primera de ellas porque la conversión de A en B es endergónica. Pero como la segunda reacción, conversión de B en C es muy exergónica, la primera reacción tendrá que ir reponiendo la concentración de equilibrio de B. De esta forma, la reacción exergónica controla la reacción endergónica que la precede.



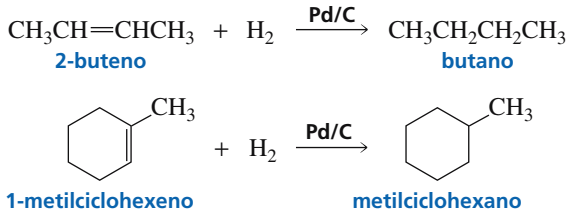
Las dos reacciones (una endergónica seguida de una exergónica) se llaman **reacciones acopladas**. Las reacciones acopladas son el fundamento termodinámico de las rutas metabólicas que se regulan de esta manera.

5.6 USO DE DATOS DE $\Delta H°$ PARA DETERMINAR LA ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS ALQUENOS

El hidrógeno (H_2) se adiciona al doble enlace de un alqueno, en presencia de un catalizador metálico, para formar un alcano. El catalizador más frecuente es el paladio, que se usa como polvo adsorbido en carbón activado para maximizar su área superficial; se le conoce como «paladio sobre carbón» y se le representa como Pd/C. El catalizador se requiere para debilitar el enlace H—H que es muy fuerte (véase la Figura 1.2 de la página 19).

La adición de hidrógeno a un compuesto es una **reacción de reducción**. Una reacción de reducción aumenta el número de enlaces C—H.

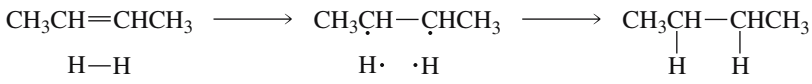
Una reacción de reducción aumenta el número de enlaces C—H.

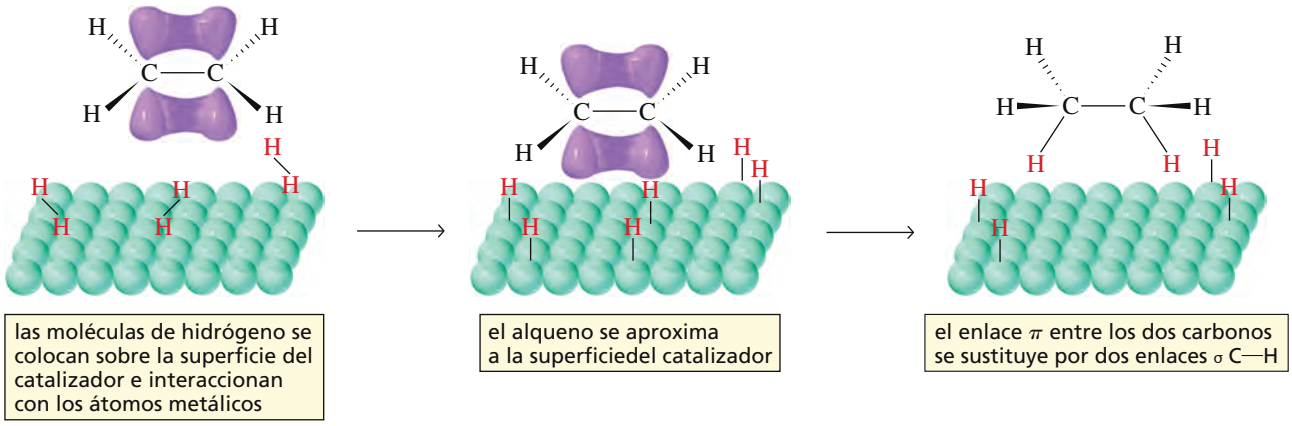


La adición de hidrógeno se llama **hidrogenación**. Como las reacciones de hidrogenación requieren un catalizador, se llaman **hidrogenaciones catalíticas.**

El mecanismo de las hidrogenaciones catalíticas es demasiado complejo para ser descrito aquí. Se sabe que el hidrógeno está adsorbido sobre la superficie del metal y que el alqueno se acompleja con el metal solapando sus orbitales *p* con los orbitales vacantes del metal. Toda la ruptura y formación de enlaces ocurre sobre la superficie del metal. A medida que se forma el producto alcano, se dispersa de la superficie del metal (véase la Figura 5.3).

Se puede pensar que la hidrogenación catalítica ocurre de la siguiente forma: se rompen tanto el enlace H—H como el enlace π del alqueno, y los radicales hidrógeno que resultan se adicionan a los radicales carbono.





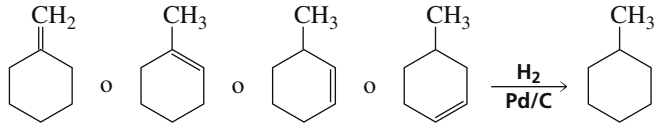
▲ Figura 5.3
Hidrogenación catalítica de un alqueno para formar un alcano.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Elección de los reactivos para una síntesis

Se quiere sintetizar metilciclohexano, ¿qué alqueno será el mejor reactivo inicial?

Se necesita escoger un alqueno con el mismo número de carbonos que el producto deseado, unidos de la misma manera que el producto final. Hay varios alquenos que podrían ser utilizados para esta síntesis, porque el doble enlace puede estar situado en cualquier punto de la molécula.



Ahora puede resolverse el problema 9 usando esta misma estrategia.

PROBLEMA 9

¿Qué alqueno sería el reactivo de partida para sintetizar

a. pentano? **b.** etilciclopentano?

PROBLEMA 10

¿Cuántos alquenos diferentes pueden ser hidrogenados para formar de cada compuesto?

a. butano **b.** 3-metilpentano **c.** hexano

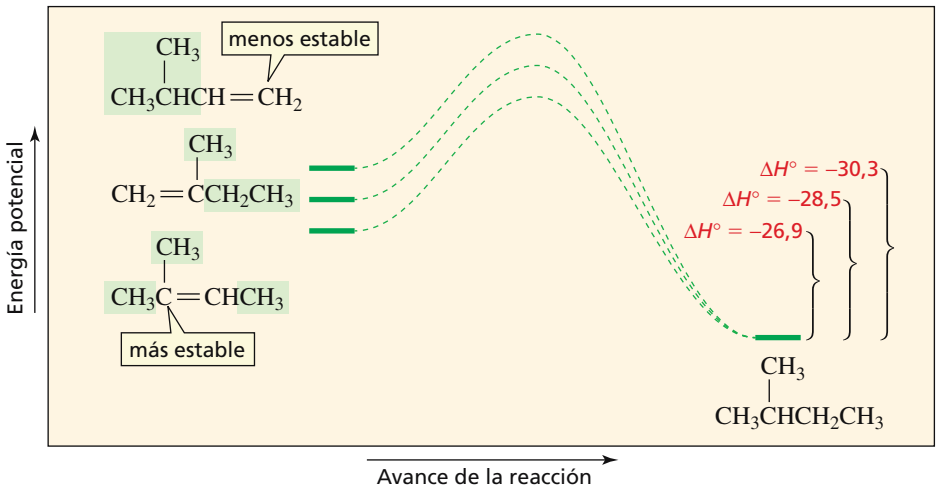
Para determinar las estabilidades relativas de los alquenos se muestran a continuación tres reacciones de hidrogenación, con sus valores experimentales de $\Delta H°$.

		calor de hidrogenación	$\Delta H°$ (kcal/mol)
$CH_3C(CH_3)=CHCH_3$ + H_2 $\xrightarrow{Pd/C}$ $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_3$	2-metil-2-buteno	26,9 kcal/mol	–26,9
$CH_2=C(CH_3)CH_2CH_3$ + H_2 $\xrightarrow{Pd/C}$ $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_3$	2-metil-1-buteno	28,5 kcal/mol	–28,5
$CH_3CH(CH_3)CH=CH_2$ + H_2 $\xrightarrow{Pd/C}$ $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_3$	3-metil-1-buteno	30,3 kcal/mol	–30,3

el producto de las tres reacciones es 2-metilbutano

El calor liberado en la reacción de hidrogenación se llama **calor de hidrogenación**, y suele expresarse como un valor positivo. Las reacciones de hidrogenación son exotérmicas (valores negativos de $\Delta H°$), por lo que el *calor de hidrogenación es el valor de* $\Delta H°$ *en valor absoluto*.

Los valores de $\Delta H°$ informan sobre las energías relativas de productos y reactivos de las tres reacciones de hidrogenación catalíticas, pero el mecanismo de la reacción no es conocido; no se puede dibujar el diagrama de la reacción. Por ese motivo, en la Figura 5.4 se utiliza una línea de puntos para indicar que hay incertidumbre sobre la variación de energía entre los reactivos y los productos.



▶ Figura 5.4
Las energías relativas (estabilidades) de los tres alquenos que se pueden hidrogenar catalíticamente a 2-metilbutano. El alqueno más estable tiene el calor de hidrogenación más pequeño. (Obsérvese que cuando el diagrama muestra valores de $\Delta H°$, el eje de ordenadas es energía potencial, y cuando se muestran valores de $\Delta G°$, el eje de ordenadas es energía Gibbs, Figura 5.2).

Las tres reacciones forman el mismo producto final, por lo que la energía de los *productos* en la Figura 5.4 es la misma para las tres reacciones. Pero las tres reacciones tienen diferentes calores de hidrogenación, por lo que los *reactivos* deben tener diferentes energías. Por ejemplo, el 3-metil-1-buteno es el que libera más energía, pues debe tener más energía de partida (debe ser el menos *estable* de los tres alquenos). Por el contrario, el 2-metil-2-buteno es el que libera menos energía, debe tener menos energía de partida (debe ser el más *estable* de los tres alquenos). Obsérvese que *el alqueno más estable tiene el calor de hidrogenación más pequeño*.

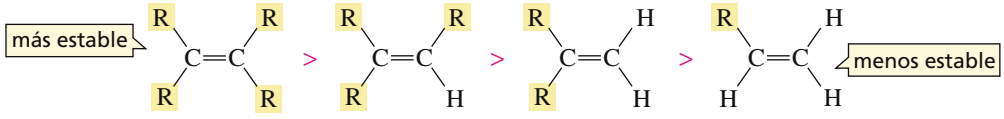
El alqueno más estable tiene el calor de hidrogenación más pequeño.

Si se observan las estructuras de los tres alquenos reactivos en la Figura 5.4 se verá que la estabilidad de un alqueno aumenta con el número de sustituyentes alquilo unidos a los carbonos sp^2.

Por ejemplo, el alqueno más estable en la Figura 5.4 tiene dos sustituyentes alquilo unidos a un carbono sp^2 y un sustituyente alquilo unido al otro carbono sp^2; un total de tres sustituyentes alquilo (tres grupos metilo) unidos a los dos carbonos sp^2. El alqueno de establilidad intermedia tiene dos sustituyentes alquilo (un grupo metilo y un grupo etilo) unidos a los dos carbonos sp^2; y el menos estable de los tres alquenos tiene solo un sustituyente alquilo (un grupo isopropilo) unido a un carbono sp^2.

Cuantos más sustituyentes alquilo haya unidos a los carbonos sp^2, más estable será el alqueno.

estabilidades relativas de los alquenos sustituidos



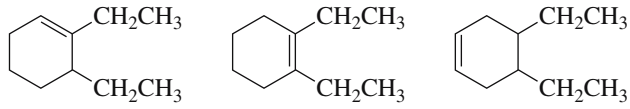
Se puede afirmar que: *la estabilidad de un alqueno aumenta con el número de sustituyentes alquilo unidos a sus carbonos* sp^2. (Algunos estudiantes prefieren recordar este concepto desde el punto de vista de los hidrógenos unidos a los carbonos sp^2; es decir: *la estabilidad de un alqueno aumenta cuando el número de hidrógenos unidos a los carbonos* sp^2 *disminuye*).

PROBLEMA 11♦

La hidrogenación catalítica de dos alquenos **A** y **B** conduce al mismo alcano. El calor de hidrogenación del alqueno **A** es 29,8 kcal/mol y el calor de hidrogenación del alqueno **B** es 31,4 kcal/mol. ¿Qué alqueno es más estable?

PROBLEMA 12♦

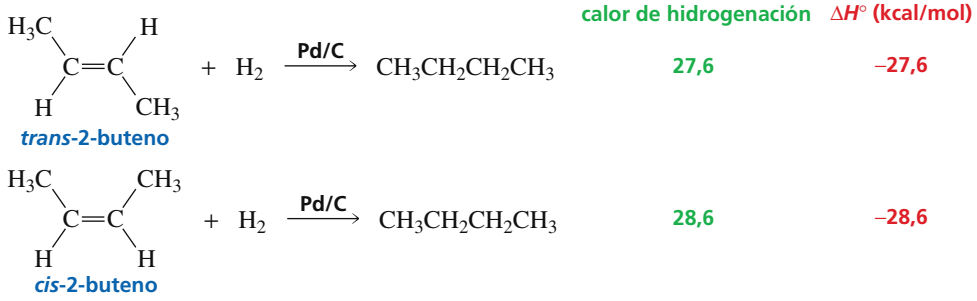
a. ¿Cuál de los siguientes compuestos es más estable?



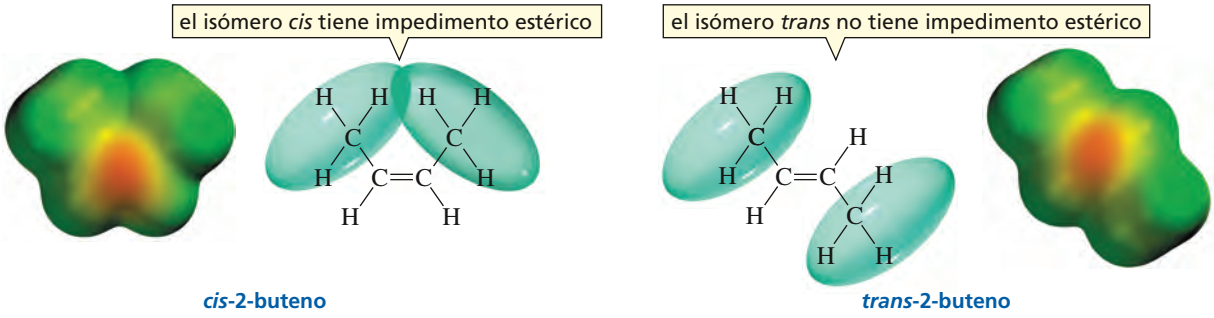
b. ¿Cuál es el menos estable?

c. ¿Cuál tiene menor calor de hidrogenación?

Tanto el *trans*-2-buteno como el *cis*-2-buteno tienen dos sustituyentes alquilo unidos a sus carbonos sp^2, pero el *trans*-2-buteno tiene menor calor de hidrogenación. Esto significa que el isómero trans, el que tiene los sustituyentes más separados, es más estable que el isómero *cis*.

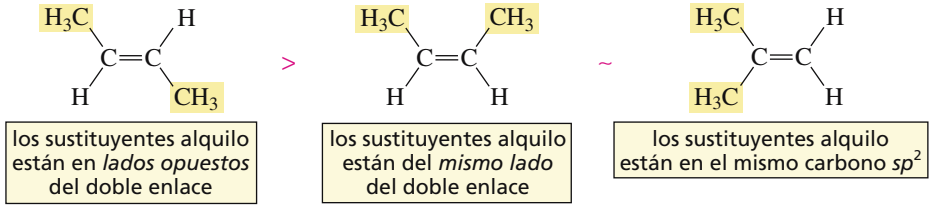


Cuando los sustituyentes grandes están del mismo lado del doble enlace, como en el isómero cis, sus nubes electrónicas pueden interferir una con otra, causando un cierto impedimento estérico en la molécula. El impedimento estérico hace menos estable a la molécula (Sección 3.9). Cuando los sustituyentes grandes están en lados opuestos del doble enlace, como en el isómero *trans,* sus nubes electrónicas no pueden interaccionar, y no hay impedimento estérico.



El calor de hidrogenación del *cis*-2-buteno, el que tiene los dos sustituyentes del mismo lado del doble enlace, es similar al 2-metilpropeno, en el que los dos sustituyentes alquilo están en el *mismo carbono*. Los tres alquenos disustituidos son todos menos estables que el alqueno con tres sutituyentes alquilo, y son más estables que cualquier alqueno monosustituido.

estabilidades relativas de los alquenos disustituidos



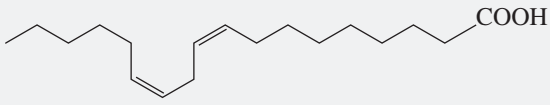
PROBLEMA 13♦

Ordene los siguientes compuestos de más estable a menos estable:

trans-3-hexeno, *cis*-3-hexeno, *cis*-2,5-dimetil-3-hexeno, *cis*-3,4-dimetil-3-hexeno.

Grasas *trans*

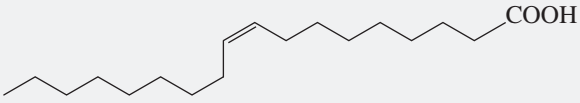
Los aceites son líquidos a temperatura ambiente porque sus ácidos grasos tienen varios dobles enlaces carbono-carbono que dificultan el empaquetamiento compacto de las moléculas. Por el contrario, los ácidos grasos de las grasas tienen pocos dobles enlaces y sus moléculas se pueden colocar más juntas (Sección 11.12). Por sus numerosos dobles enlaces, se dice que los aceites son poliinsaturados.



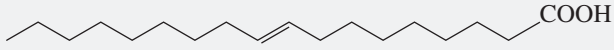
ácido linoleico
un ácido graso de 18 carbonos y dos dobles enlaces cis

Algunos, o todos los dobles enlaces de los aceites, se pueden reducir por hidrogenación catalítica. Por ejemplo, la margarina se prepara por hidrogenación de aceites vegetales (de soja o girasol) hasta que adquiere la adecuada consistencia cremosa de la mantequilla.

Todos los dobles enlaces de los ácidos y grasas naturales tienen la configuración *cis*. El catalizador utilizado en el proceso de hidrogenación también cataliza la transformación *cis-trans*, formando lo que se llaman grasas *trans* (Sección 4.1).



ácido oleico
un ácido graso de 18 carbonos con un doble enlace *cis*
antes del calentamiento



ácido elaídico
un ácido graso de 18 carbonos con un doble enlace *trans*
después del calentamiento

Las grasas *trans* son un problema porque aumentan el LDL, también llamado el colesterol «malo» (Sección 3.14). Estudios epidemiológicos han demostrado que un aumento en la ingesta diaria de grasas *trans*, aumenta significativamente la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

5.7 CINÉTICA: ¿CON QUÉ VELOCIDAD SE FORMA EL PRODUCTO?

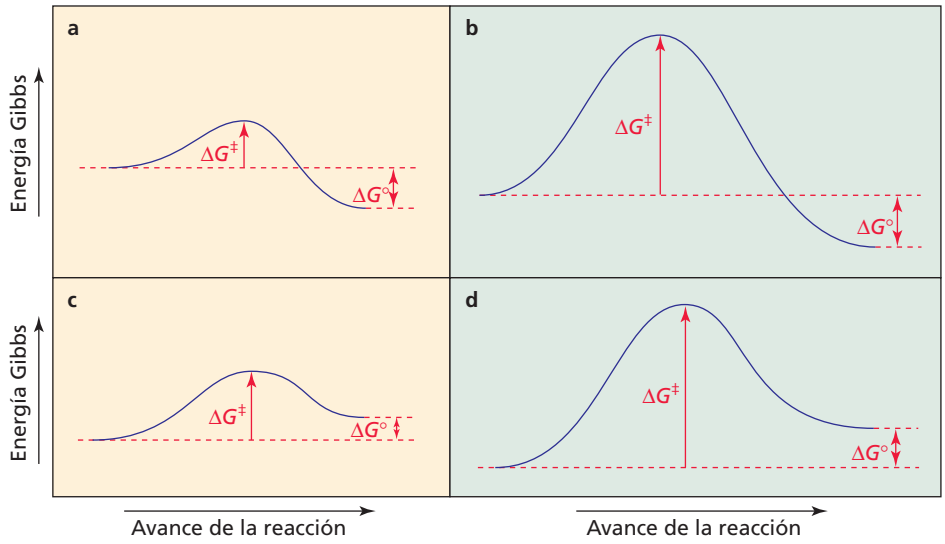
Saber que una reacción es exergónica no nos dice la rapidez con que ocurre la reacción, porque $\Delta G°$ solo tiene en cuenta la diferencia de estabilidad entre los reactivos y productos. No dice nada de la barrera de energía que los reactivos tienen que superar para convertirse en productos. La **cinética** es la parte de la química que estudia las velocidades de reacción y los factores que afectan a estas velocidades.

La barrera de energía de una reacción (indicada por $\Delta G^{\ddagger}$ en la Figura 5.5) se llama **energía Gibbs de activación**. Es la diferencia entre la energía Gibbs del estado de transición y la energía Gibbs de los reactivos:

$$\Delta G^{\ddagger} = \textbf{energía Gibbs del estado de transición} - \textbf{energía Gibbs de los reactivos}$$

Cuando $\Delta G^{\ddagger}$ disminuye, la velocidad de reacción aumenta. Por tanto, *cualquier factor que haga menos estables los reactivos, o más estable al estado de transición, hará que la reacción sea más rápida.*

La facilidad para alcanzar el estado de transición se indica por medio de la **constante de velocidad**. Una reacción rápida tiene una constante de velocidad grande; una reacción lenta tiene una constante de velocidad pequeña.



Cuanto mayor es la barrera de energía, más lenta es la reacción.

◀ Figura 5.5
Diagramas de reacción (dibujados a la misma escala) para:
(a) una reacción rápida exergónica.
(b) una reacción lenta exergónica.
(c) una reacción rápida endergónica.
(d) una reacción lenta endergónica.

Algunas reacciones exergónicas tienen energías Gibbs de activación pequeñas (constante de velocidad grande) y pueden tener lugar a temperatura ambiente (Figura 5.5a). Por el contrario, otras reacciones exergónicas tienen energías Gibbs de activación lo suficientemente grandes para que la reacción no pueda tener lugar salvo que se le suministre energía adicional (Figura 5.5b). Las reacciones endergónicas también pueden tener energías Gibbs de activación pequeñas (constante de velocidad grande) como en la Figura 5.5c, o energías Gibbs de activación grandes (constante de velocidad pequeña) como en la Figura 5.5d.

Véase ahora la diferencia entre estabilidad termodinámica y estabilidad cinética.

La **estabilidad termodinámica** se indica por $\Delta G°$. Si $\Delta G°$ es negativa, el producto es *termodinámicamente estable* comparado con el reactivo. Si $\Delta G°$ es positiva, el producto es *termodinámicamente inestable* comparado con el reactivo.

Cuanto más estable es una especie, menor es su energía.

La **estabilidad cinética** se indica por $\Delta G^{\ddagger}$. Si $\Delta G^{\ddagger}$ es grande, el reactivo es *cinéticamente estable* porque reacciona lentamente. Si $\Delta G^{\ddagger}$ es pequeña, el reactivo es *cinéticamente inestable* y reacciona rápidamente. De la misma manera, si $\Delta G^{\ddagger}$ para la reacción inversa es grande, el producto es cinéticamente estable, pero si es pequeña, el producto es cinéticamente inestable .

Generalmente, cuando se habla de *estabilidad*, casi siempre se refiere a estabilidad termodinámica.

PROBLEMA 14♦

La constante de velocidad de una reacción se puede aumentar _____ la estabilidad del reactivo o _____ la estabilidad del estado de transición.

PROBLEMA 15♦

a. ¿Cuál de las reacciones de la Figura 5.5 tiene un producto termodinámicamente estable comparado con el reactivo?
b. ¿Cuál de las reacciones de la Figura 5.5 tiene el producto más estable cinéticamente?
c. ¿Cuál de las reacciones de la Figura 5.5 tiene el producto menos estable cinéticamente?

PROBLEMA 16♦

Dibuje el diagrama de una reacción en el que:

a. el producto sea termodinámicamente inestable y cinéticamente inestable.

b. el producto sea termodinámicamente inestable y cinéticamente estable.

5.8 LA VELOCIDAD DE UNA REACCIÓN QUÍMICA

La velocidad de una reacción química es la velocidad de desaparición de los reactivos o la velocidad de aparición de los productos. La velocidad de una reacción química depende de los siguientes factores:

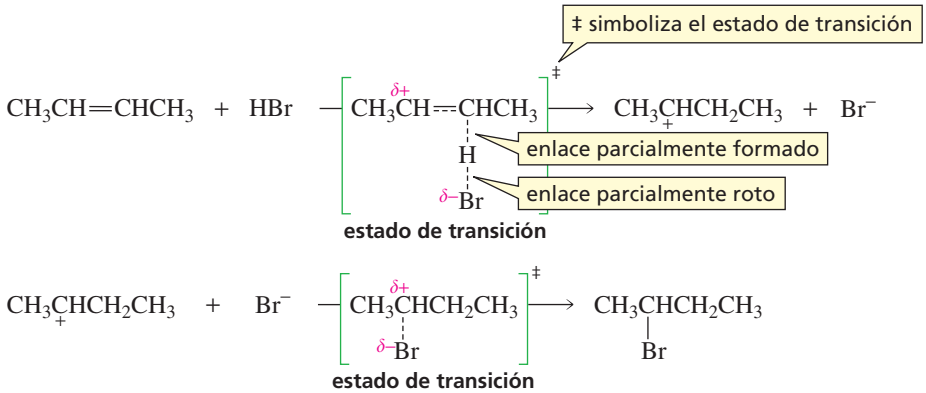
1. **El número de colisiones que tienen lugar entre las moléculas de reactivo en un periodo de tiempo determinado**. La velocidad de reacción aumenta si el número de colisiones aumenta.
2. **La fracción de colisiones que se producen con suficiente energía para que los reactivos pasen por encima de la barrera de energía**. Si la energía Gibbs de activación es pequeña, habrá más colisiones que den lugar a la reacción que si la energía Gibbs de activación es grande.
3. **La fracción de colisiones que se producen con la orientación adecuada**. El 2-buteno y el HBr reaccionarán solo si las moléculas colisionan con el hidrógeno del HBr aproximándose al enlace π del 2-buteno. Si la colisión se produce con el hidrógeno aproximándose al grupo metilo, no habrá reacción, sea cual sea la energía de la colisión.

$$\textbf{velocidad de reacción} = \left(\begin{array}{c}\textbf{número de colisiones}\\ \textbf{por unidad de tiempo}\end{array}\right) \times \left(\begin{array}{c}\textbf{fracción con}\\ \textbf{suficiente energía}\end{array}\right) \times \left(\begin{array}{c}\textbf{fracción con}\\ \textbf{orientación adecuada}\end{array}\right)$$

- Aumentando la concentración de reactivos, aumenta la velocidad de reacción, porque aumenta el número de colisiones que ocurren en un periodo de tiempo determinado.
- Aumentando la temperatura de la reacción, aumenta la velocidad de reacción, porque aumenta la energía cinética de las moléculas que aumenta la frecuencia de colisión (moléculas que se mueven más rápidamente, colisionan más frecuentemente) y la fracción de colisiones que hagan pasar a los reactivos por encima de la barrera de energía.
- La velocidad de reacción también puede aumentarse con un catalizador (Sección 5.10).

5.9 DIAGRAMA DE LA REACCIÓN DEL 2-BUTENO CON HBr

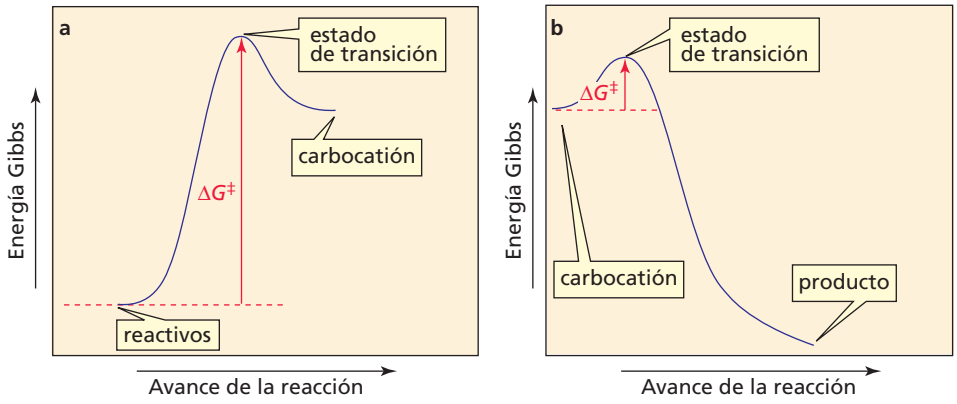
Se ha visto que la adición de HBr al 2-buteno es un proceso en dos etapas (Sección 5.3). En cada etapa, los reactivos pasan por un estado de transición mientras se convierten en productos. La estructura del estado de transición de cada etapa, se muestra a continuación, entre corchetes.



Obsérvese que los enlaces que se rompen y los que se forman durante el proceso de reacción, están parcialmente rotos y parcialmente formados en el estado de transición, como se indica con líneas discontinuas. Los átomos que van a acumular carga, o van a perder su carga durante el proceso de la reacción, están parcialmente cargados en el estado de

transición. (Los estados de transición se representan siempre entre corchetes, con una doble cruz de superíndice).

Se puede dibujar un diagrama de reacción (Sección 5.3) para cada etapa de la reacción (Figura 5.6). En la primera etapa de la reacción de adición, el alqueno se convierte en un carbocatión con más alta energía que los reactivos (menos estable). La primera etapa es endergónica ($\Delta G° > 0$). En la segunda etapa, el carbocatión reacciona con un nucleófilo para formar un producto que tiene energía más baja que el carbocatión inicial. Esta etapa es exergónica ($\Delta G° < 0$).

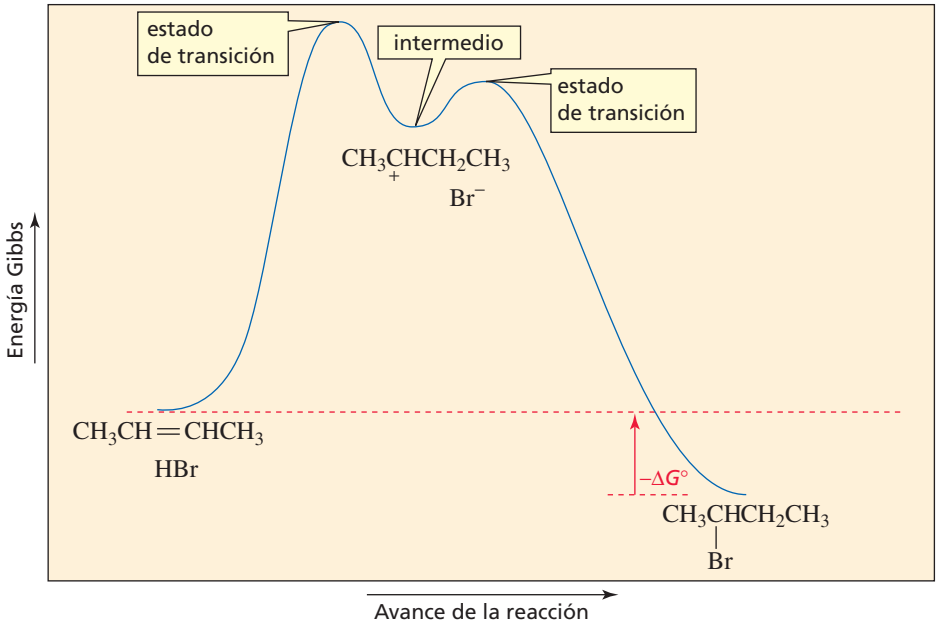


◀ Figura 5.6
Diagramas de reacción para las dos etapas de la reacción de adición de HBr al 2-buteno:
(a) la primera etapa (formación del carbocatión)
(b) la segunda etapa (formación del halogenuro de alquilo)

Como los productos de la primera etapa son los reactivos de la segunda, se pueden enlazar las dos reacciones en un solo diagrama y obtener el perfil de la reacción global (Figura 5.7). El valor de $\Delta G°$ para la reacción global es la diferencia entre la energía Gibbs del producto final y la energía Gibbs de los reactivos. La Figura 5.7 muestra que la reacción global es exergónica ($\Delta G°$ negativa).

Una especie química que sea a la vez, producto de una etapa de la reacción, y reactivo de la siguiente etapa, se llama un **intermedio**. Los intermedios carbocationes formados en esta reacción son demasiado inestables para poder ser aislados. Los **estados de transición** por el contrario, representan la estructura con más alta energía de las que intervienen en la reacción. Existen solo fugazmente y nunca se pueden aislar (Figura 5.7).

Los estados de transición tienen enlaces parcialmente formados. Los intermedios tienen enlaces completamente formados.



◀ Figura 5.7
Diagrama de la reacción de adición de HBr al 2-buteno para formar 2-bromobutano.

No deben confundirse los estados de transición con los intermedios. *Los estados de transición tienen enlaces parcialmente formados, mientras que los intermedios tienen enlaces completamente formados.*

La Figura 5.7 muestra que la energía de activación para la primera etapa de la reacción es mayor que la energía Gibbs de activación de la segunda etapa. En otras palabras, la constante de velocidad de la primera etapa es menor que la constante de velocidad de la segunda etapa. Esto es lo que podía esperarse, porque los enlaces se rompen en la primera etapa, y en la segunda etapa no hay enlaces que romper.

Si una reacción transcurre en dos o más etapas, la etapa que tiene su estado de transición *en el punto más alto de la coordenada de reac*ción, se llama **etapa determinante de la velocidad**. La etapa determinante de la velocidad controla la velocidad global de la reacción. Por tanto, la etapa determinante de la velocidad en la reacción del 2-buteno con HBr, es la primera etapa: la adición de un electrófilo (el protón) al alqueno para formar el carbocatión.

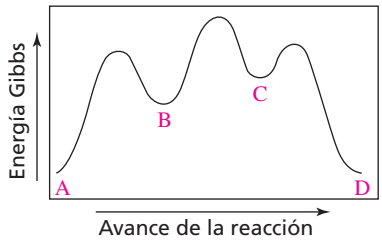
Se pueden usar los diagramas de reacción para explicar por qué una determinada reacción forma un determinado producto y no otros. En la Sección 6.2 se verá un ejemplo de este tipo.

PROBLEMA 17

Dibuje el diagrama de una reacción en dos etapas en la que la primera etapa es endergónica y la segunda exergónica, siendo la reacción global, endergónica. Indique los reactivos, productos, intermedios, y estados de transición.

PROBLEMA 18♦

a. ¿Qué etapa de este diagrama de reacción tiene la energía Gibbs de activación más alta, en la reacción directa?



b. En el primer intermedio que se forma, ¿es más propenso a revertir hacia los reactivos, o a avanzar hacia los productos?

c. ¿Qué etapa de la reacción es la determinante de la velocidad?

PROBLEMA 19♦

Dibuje el diagrama de reacción para la siguiente reacción, en la que C es la más estable y B es la menos estable de las tres especies, y el estado de transición entre A y B es más estable que el estado de transición entre B y C:

$$\text{A} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \text{B} \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} \text{C}$$

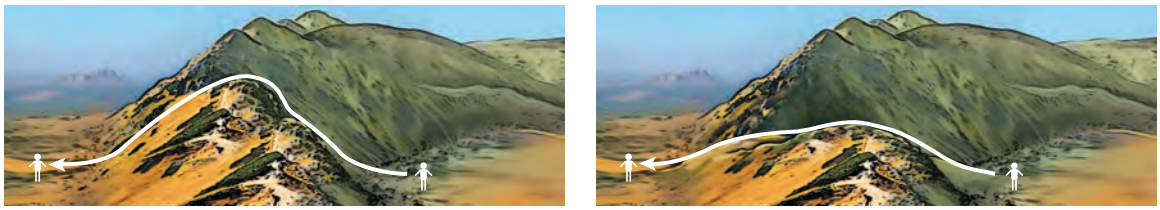
a. ¿Cuántos intermedios hay?
b. ¿Cuántos estados de transición hay?
c. ¿Qué etapa de la reacción directa, tiene mayor constante de velocidad?
d. ¿Qué etapa de la reacción inversa, tiene mayor constante de velocidad?
e. De las cuatro etapas, ¿cuál tiene la mayor constante de velocidad?
f. ¿Qué etapa de la reacción directa, es la determinante de la velocidad?
g. ¿Qué etapa de la reacción inversa, es la determinante de la velocidad?

5.10 CATÁLISIS

Un **catalizador** aumenta la velocidad de reacción dando a los reactivos un nuevo camino de reacción: uno con menor $\Delta G^{\ddagger}$. En otras palabras, un catalizador disminuye la barrera de energía que el sistema tiene que superar para convertir los reactivos en productos (Figura 5.8).

Un catalizador da a los reactivos un nuevo camino de reacción con menor barrera de energía.

Si un catalizador va a hacer que la reacción se produzca más rápidamente, debe participar en la reacción, pero no debe consumirse o cambiar durante la reacción. Como el catalizador no se consume, basta una pequeña cantidad para catalizar la reacción



▲ Figura 5.8
Un catalizador da a los reactivos un nuevo camino de reacción con menor barrera de energía pero no cambia la energía del punto de partida (reactivos) ni la energía del punto de llegada (productos).

(generalmente del 1 al 10 % de la cantidad de reactivo). Obsérvese en la Figura 5.8 que la estabilidad de los reactivos y productos es la misma en ambas reacciones, la catalizada y la no catalizada. En otras palabras, el catalizador no modifica las concentraciones relativas de productos y reactivos cuando el sistema alcanza el equilibrio. No cambia la *cantidad* de producto formado; solamente cambia la velocidad con la que se forma.

Un catalizador no cambia la cantidad de producto formado; solamente cambia la velocidad con la que se forma.

Los catalizadores suelen ser ácidos, bases y nucleófilos. Los catalizadores ácidos actúan cediendo un protón al reactivo; las bases catalizan la reacción arrancando un protón al reactivo y los nucleófilos catalizan reacciones formando un nuevo enlace covalente con el reactivo. En los siguientes capítulos se irán viendo ejemplos de reacciones catalizadas.

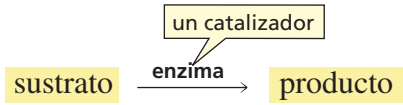
PROBLEMA 20♦

¿Cuál de los siguientes parámetros es diferente en una reacción catalizada, comparada con la misma reacción no catalizada?

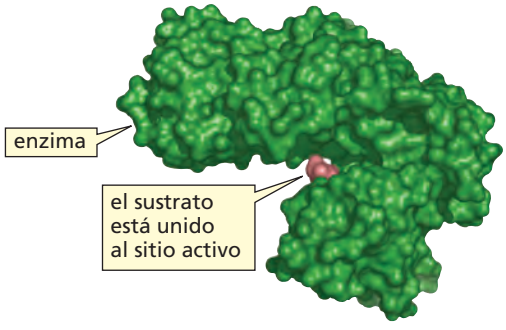
$$\Delta G°,\ \Delta H°,\ K_{eq},\ \Delta G^{‡},\ \Delta S°$$

5.11 CATÁLISIS ENZIMÁTICA

Casi todas las reacciones que ocurren en los sistemas biológicos, son reacciones de compuestos orgánicos. Estas reacciones requieren, casi siempre, un catalizador. La mayor parte de los catalizadores biológicos son proteínas llamadas **enzimas**. Cada reacción biológica está catalizada por una enzima diferente.



El reactivo de una reacción enzimática se llama **sustrato**. Las enzimas se unen al sustrato en un pliegue de la enzima que se llama **sitio activo**. Todos los enlaces nuevos que haya que hacer y todos los enlaces que haya que romper se hacen mientras el sustrato está unido al sitio activo.

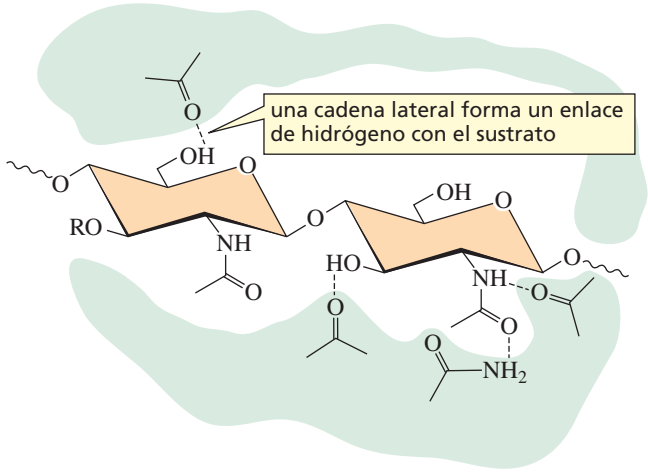


A diferencia de los catalizadores no biológicos, las enzimas son específicas para el sustrato cuya reacción catalizan. No todas las enzimas tienen el mismo grado de especificidad. Algunas son específicas para un solo compuesto, y no permiten la más mínima variación en su estructura, mientras otras catalizan la reacción de una familia de compuestos con estructuras parecidas. La especificidad de una enzima por un sustrato es un

ejemplo del fenómeno conocido como **reconocimiento molecular**: la habilidad de una molécula para reconocer a otra molécula como resultado de la interacción entre moléculas.

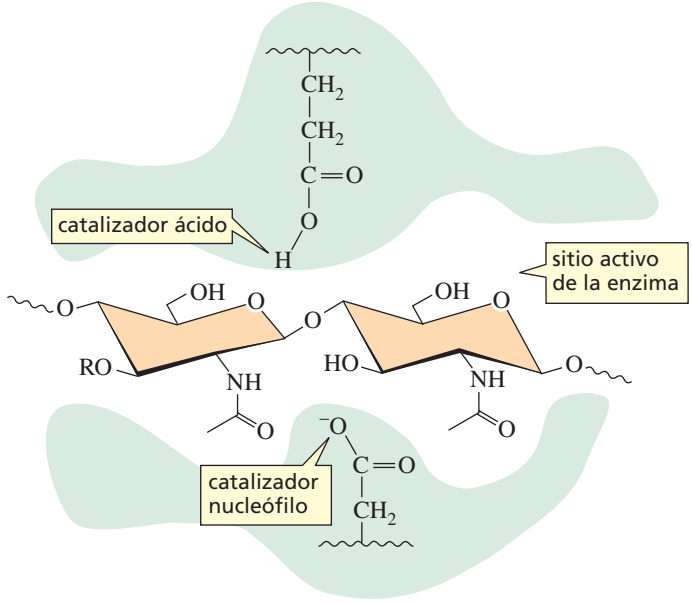
La especificidad de una enzima por su sustrato reside en las cadenas laterales de un aminoácido particular que reside en el sitio activo (Sección 17.1). Las cadenas laterales se unen al sustrato usando enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals e interacciones dipolo-dipolo; las mismas interacciones no covalentes que mantienen unidas a las moléculas (Sección 3.7). En el capítulo 18 se verá una discusión más detallada de la interacción entre la enzima y el sustrato.

Las paredes celulares están formadas por miles de moléculas con anillos de seis átomos unidas mediante átomos de oxígeno. La lisozima es una enzima que destruye las paredes celulares de las bacterias rompiendo el enlace que mantiene unidos los anillos de seis átomos. La Figura 5.9 muestra una porción del sitio activo de la lisozima y alguna de las cadenas laterales que unen el sustrato (pared celular) en una determinada localización del sitio activo.



▶ Figura 5.9
Las cadenas laterales en el sitio activo de la enzima mantienen al sustrato en la posición precisa para que se produzca la reacción.

Además de las cadenas laterales que mantienen unido al sustrato en el sitio activo, hay otras cadenas laterales que son las responsables de catalizar la reacción. Estas cadenas laterales pueden ser ácidos, bases o nucleófilos; los mismos tipos de moléculas que catalizan las reacciones no biológicas (Sección 5.10). Por ejemplo, la lisozima tiene dos grupos catalíticos en su sitio activo: un catalizador ácido y un catalizador nucleófilo (Figura 5.10). En la Sección 18.2 se explicará la acción catalítica de estos grupos sobre la pared celular, cuando se conozcan mejor los tipos de reacciones involucradas.



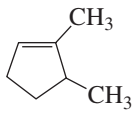
▶ Figura 5.10
Dos cadenas laterales en el sitio activo de la lisozima son catalizadores para la reacción que rompe los enlaces que mantienen unidos los anillos de seis átomos.

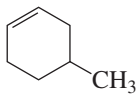
CONCEPTOS A RECORDAR

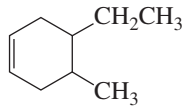
- Un **alqueno** es un hidrocarburo que contiene un doble enlace. Como los alquenos tienen menos hidrógenos del máximo posible, se les llama **hidrocarburos insaturados.**
- El doble enlace es el **grupo funcional**, o centro de reactividad, de un alqueno.
- El **sufijo del grupo funcional** alqueno es «eno».
- Cuando hay un sufijo de grupo funcional y un sustituyente, el sufijo de grupo funcional se queda con el menor número posible.
- Todos los compuestos con un determinado **grupo funcional** reaccionan de la misma manera.
- Un alqueno es un **nucleófilo** por la nube de electrones que tiene por encima y por debajo de su enlace π.
- Los nucleófilos son atraídos por las especies deficientes de electrones, que se llaman **electrófilos**.
- Los alquenos sufren **reacciones de adición electrófilas**.
- El **mecanismo de una reacción** describe paso a paso el proceso por el que los reactivos se transforman en productos.
- Unas **flechas curvas** muestran los enlaces que se forman y los enlaces que se rompen en la reacción.
- Un **diagrama de reacción** muestra las variaciones de energía que tienen lugar durante el curso de la reacción.
- La **termodinámica** describe una reacción en el equilibrio; la **cinética** describe la rapidez con que la reacción ocurre.
- Cuánto mas estable es una especie, menor es su energía.
- Durante el paso de los reactivos a productos, la reacción pasa por un **estado de transición** que está en el máximo de energía.
- Un **intermedio** es un producto de una etapa de la reacción y un reactivo en la siguiente etapa.
- El estado de transición tiene enlaces parcialmente formados, los intermedios tienen los enlaces totalmente formados.
- La **etapa determinante de la velocidad** tiene su estado de transición en el punto más alto de la coordenada de reacción.
- La constante de equilibrio, K_{eq}, da las concentraciones relativas de reactivos y productos en el equilibrio.
- Cuanto más estable sea el producto en comparación con el reactivo, mayor será su concentración en el equilibrio y mayor será K_{eq}.
- El **Principio de Le Châtelier** establece que si se perturba un equilibrio, el sistema se modificará en la dirección que contrarreste la perturbación.
- Si los productos son más estables que los reactivos, $K_{eq} > 1$; $\Delta G°$ es negativa y la reacción es **exergónica**.
- Si los reactivos son más estables que los productos, $K_{eq} < 1$; $\Delta G°$ es positiva y la reacción es **endergónica**.
- $\Delta G°$ es la **variación de energía Gibbs estándar**: $\Delta G° = \Delta H° - T\,\Delta S°$.
- $\Delta H°$ es la **variación de entalpía,** que es el calor liberado o consumido como resultado de la ruptura y formación de enlaces.
- $\Delta S°$ es la **variación de entropía,** que indica los cambios de libertad de movimiento en el sistema.
- La formación de productos con enlaces más fuertes y más libertad de movimientos hace que $\Delta G°$ sea negativa.
- $\Delta G°$ y K_{eq} están relacionadas por la ecuación: $\Delta G° = -RT \ln K_{eq}$
- La **hidrogenación catalítica** reduce los alquenos a alcanos.
- El **calor de hidrogenación** es el calor liberado en una reacción de hidrogenación. Es el valor de $\Delta H°$ sin el signo negativo (en valor absoluto).
- El **alqueno más estable** tiene el **calor de hidrogenación** más pequeño.
- La estabilidad de un alqueno aumenta con el número de sustituyentes alquilo unidos a sus carbonos sp^2.
- Los **alquenos *trans*** son más estables que los **alquenos *cis*** por causa del impedimento estérico.
- La energía Gibbs de activación, $\Delta G^{‡}$, es la barrera de energía de una reacción. Es la diferencia entre la energía Gibbs de los reactivos y la energía Gibbs del estado de transición.
- La velocidad de la reacción aumenta cuando $\Delta G^{‡}$ disminuye.
- Cualquier factor que haga los reactivos más estables o que haga al estado de transición menos estable, incrementa la constante de velocidad de la reacción.
- La **estabilidad cinética** viene dada por $\Delta G^{‡}$; la **estabilidad termodinámica** viene dada por $\Delta G°$.
- La **velocidad** de una reacción depende de la concentración de los reactivos, la temperatura y de la constante de velocidad.
- Un **catalizador** disminuye la barrera de energía que los reactivos tienen que superar para convertirse en productos.
- Un catalizador no se consume ni cambia durante la reacción.
- Un catalizador no cambia la *cantidad* de producto formado, solamente cambia la *velocidad* a la que se forma el producto.
- La mayor parte de los catalizadores biológicos son proteínas llamadas **enzimas**.
- El **reconocimiento molecular** es la habilidad de una molécula para reconocer otra molécula.

PROBLEMAS

21. ¿Cuál es el nombre sistemático de cada compuesto?

a. 

b. 

c. 

22. Dibuje la estructura de un hidrocarburo que tiene seis átomos de carbono y

a. tres hidrógenos vinílicos y dos hidrógenos alílicos.

b. tres hidrógenos vinílicos y un hidrógeno alílico.

c. tres hidrógenos vinílicos y ningún hidrógeno alílico.

23. ¿Cuál de los siguientes compuestos es más estable? ¿Cuál menos estable?

3,4-dimetil-2-hexeno; 2,3-dimetil-2-hexeno; 4,5-dimetil-2-hexeno

24. Dibuje la estructura condensada de cada uno de los siguientes compuestos:

a. (*Z*)-1,3,5-tribromo-2-penteno

b. (*Z*)-3-metil-2-hepteno

c. (*E*)-1,2-dibromo-3-isopropil-2-hexeno

d. bromuro de vinilo

e. 1,2-dimetilciclopenteno

f. dialilamina

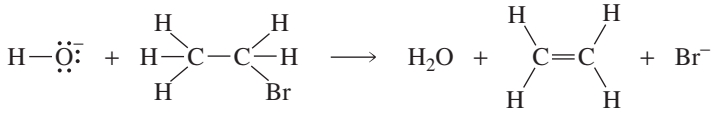
25. Dibuje el esqueleto estructural de los compuestos del problema 24.

26. **a.** Dibújense las estructuras condensadas e indique los nombres sistemáticos de todos los alquenos de fórmula molecular C_6H_{12} ignorando los estereoisómeros. (Ayuda: son 13)

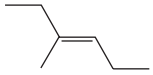
b. ¿Cuál de los alquenos tiene isómeros *E*, *Z*?

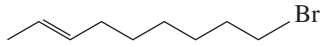
c. ¿Cuál de los alquenos es más estable?

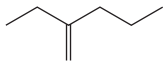
27. Dibújense las flechas curvas que muestran el flujo de electrones responsable de la conversión de los reactivos en productos.

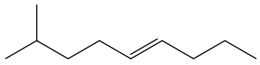


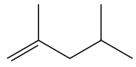
28. ¿Cuál es el nombre sistemático de los siguientes compuestos?

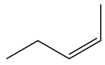
a. 

c. 

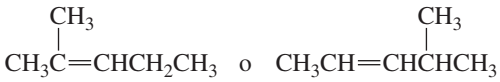
e. 

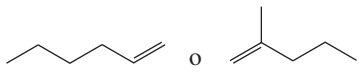
b. 

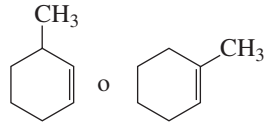
d. 

f. 

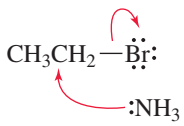
29. De las siguientes parejas de compuestos, ¿cuál es el más estable?

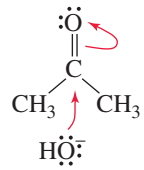
a. 

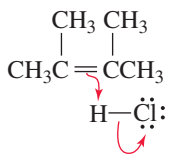
b. 

c. 

30. Siguiendo las flechas curvas rojas, dibuje el producto(s) de cada una de las siguientes etapas de reacción. Para cada reacción, indique qué reactivo es el electrófilo y cuál el nucleófilo.

a. 

b. 

c. 

31. ¿Cuántos de los siguientes nombres son correctos? Corrija los nombres incorrectos.

a. 3-penteno

b. 2-octeno

c. 2-vinilpentano

d. 1-etil-1-penteno

e. 5-etilciclohexeno

f. 5-cloro-3-hexeno

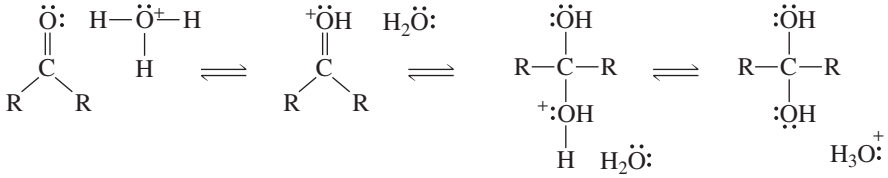
g. 2-etil-2-buteno

h. (*E*)-2-metil-1-hexeno

i. 2-metilciclopenteno

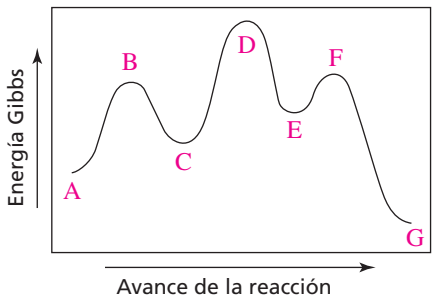
32. Dibuje el diagrama de una reacción en dos etapas, en la que los productos de la primera etapa sean menos estables que los reactivos, y los reactivos de la segunda etapa sean menos estables que los productos de la segunda etapa, los productos finales sean menos estables que los reactivos iniciales, y la segunda etapa sea la etapa determinante de la velocidad. Indique los reactivos, productos, intermedios y estados de transición.

33. Dibuje las flechas curvas que muestren el mecanismo de la siguiente reacción:



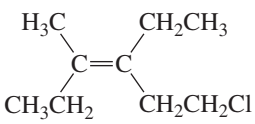
34. **a.** ¿Cuántos alquenos se pueden tratar con H_2, Pd/C para preparar metilciclopentano?
b. ¿Cuál de los alquenos es más estable?
c. ¿Cuál de los alquenos tiene el calor de hidrogenación más pequeño?

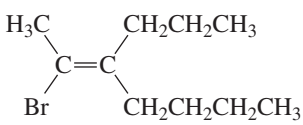
35. Dado el perfil de la reacción de **A** a **G**, respóndanse las siguientes cuestiones:
a. ¿Cuántos intermedios se forman en la reacción?
b. ¿Qué letras representan estados de transición?
c. ¿Cuál es la etapa más rápida en la reacción?
d. ¿Quién es más estable, A o G?
e. ¿Quién se forma más rápidamente a partir de C: A o E?
f. ¿Cuál es el reactivo de la etapa determinante de la velocidad?
g. La primera etapa de la reacción es:¿exergónica o endergónica?
h. La reacción global es:¿exergónica o endergónica?
i. ¿Cuál es el intermedio más estable?
j. ¿Qué etapa en la reacción directa tiene la mayor constante de velocidad?
k. ¿Qué etapa en la reacción inversa tiene la menor constante de velocidad?

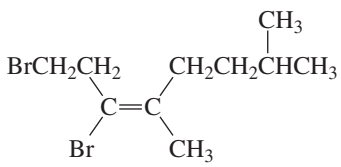


36. **a.** Dibuje el perfil de una reacción muy lenta y ligeramente exergónica.
b. Dibuje el perfil de una reacción muy rápida y ligeramente endergónica.
c. Dibuje el perfil de una reacción muy lenta y ligeramente endergónica.
d. Dibuje el perfil de una reacción muy rápida y ligeramente exergónica.

37. ¿Cuál es el nombre de los siguientes compuestos?

a. 

b. 

c. 

38. **a.** ¿Cuál de las siguientes reacciones tendrá el valor más alto de $\Delta S°$?
b. $\Delta S°$ será: ¿positivo o negativo?

39. Sabiendo que el confórmero bote retorcido del ciclohexano tiene una energía Gibbs 5,3 kcal/mol más alta que el confórmero silla, calcúlese el porcentaje de confórmeros bote retorcido en una muestra de ciclohexano a 25 °C. ¿Está la respuesta de acuerdo con la afirmación de la página 103 sobre el número relativo de moléculas en estas dos conformaciones?

40. **a.** La $\Delta G°$ para la conversión axial-ecuatorial en el fluorociclohexano, a 25 °C, es −0,25 kcal/mol. Calcule el porcentaje de moléculas de fluorociclohexano que tienen el sustituyente flúor en posición ecuatorial en el equilibrio.
b. Calcule la misma magnitud para el isopropilciclohexano (su valor de $\Delta G°$ a 25 °C es −2,1 kcal/mol).
c. ¿Porqué el porcentaje de moléculas con el sustituyente en posición ecuatorial es mayor en el isopropilciclohexano?

TUTORÍA

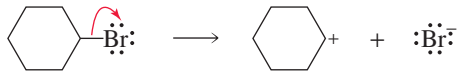
Basada en MasteringChemistry®

UN EJERCICIO DE DIBUJO DE FLECHAS CURVAS: EMPUJANDO ELECTRONES

Esta Tutoría es una prolongación del ejemplo de las páginas 155-156. Este ejercicio tomará un poco de tiempo, pero estará bien empleado, porque las flechas curvas se usan a lo largo de todo el texto y es importante familiarizarse con esta notación. Es posible que el lector no llegue a ver las etapas de reacción que se muestran aquí, hasta dentro de semanas o incluso meses, pero no importa, ahora no es el momento de explicar por qué tienen lugar estas reacciones).

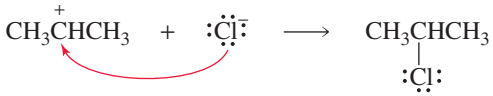
Los químicos orgánicos usan las flechas curvas para mostrar cómo los electrones se mueven a medida que se rompen los enlaces covalentes y/o se forman nuevos enlaces. La cola de la flecha se posiciona en el punto del reactivo donde están los electrones, y la punta de la flecha apunta hacia donde esos mismos electrones van a terminar en el producto.

En la siguiente etapa de reacción, el enlace entre el bromo y un carbono del anillo del ciclohexano se rompe, y ambos electrones de enlace se van con el bromo, en el producto. Por tanto, **la flecha comienza en los electrones que comparten el bromo y el carbono en el reactivo**, y **la punta de la flecha apunta hacia el bromo**, porque es aquí donde van a terminar los electrones en el producto.

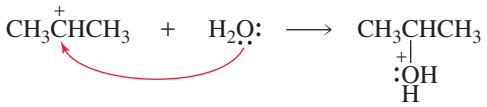


Obsérvese que el carbono del anillo queda cargado positivamente en los productos. Esto es debido a que ha perdido los dos electrones que compartía con el bromo. El bromo está cargado negativamente en los productos, porque se ha quedado con los dos electrones que compartía con el carbono en el reactivo. El que dos electrones se muevan en este ejemplo, se indica con el doble arpón de la punta de flecha.

Obsérvese que la flecha *siempre* comienza en el enlace o en un par solitario. No empieza en una carga negativa. (Y como una flecha siempre empieza en un par de electrones, ¡nunca empezará en una carga positiva!)

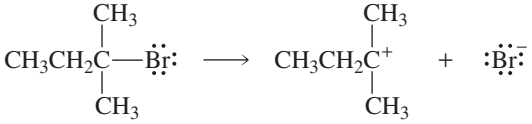


En la siguiente etapa de reacción, se forma un enlace entre el oxígeno del agua y un carbono del otro reactivo. La flecha empieza en uno de los pares solitarios del oxígeno y apunta hacia el átomo (carbono) con el que compartirá los electrones en el producto. El oxígeno en el producto está cargado positivamente, porque los electrones que el oxígeno tenía para sí en los reactivos, están ahora compartidos con un carbono. El carbono que estaba positivamente cargado en los reactivos no está cargado en el producto, porque ha ganado la compartición de un par de electrones.

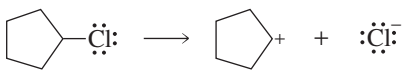


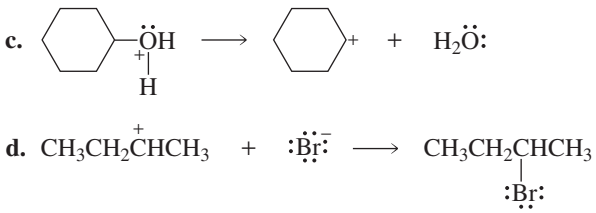
PROBLEMA 1 Dibuje las flechas curvas que muestran el movimiento de los electrones en las siguientes etapas de reacción. (Las respuestas a todos los problemas aparecen inmediatamente después del Problema 10).

a.



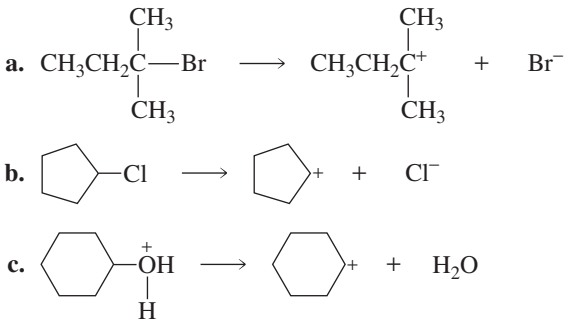
b.



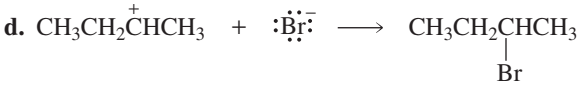


En muchos casos no se muestran los pares de electrones solitarios cuando se escriben las reacciones. El Problema 2 muestra las mismas reacciones del problema 1, pero sin los pares solitarios.

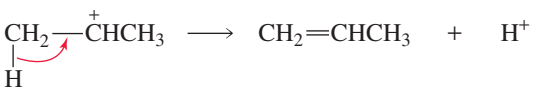
PROBLEMA 2 Dibuje las flechas curvas que muestran el movimiento de los electrones en las siguientes etapas de reacción:



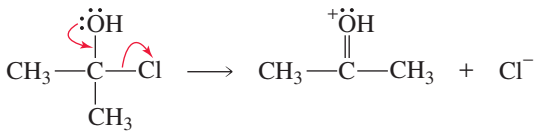
Los pares de electrones solitarios sobre el Br^- en la parte **d**, tienen que mostrarse en el reactivo porque una flecha solo puede partir de un enlace o de un par solitario. Los pares de electrones solitarios sobre el Br en el producto no hay que mostrarlos. Pero nunca es incorrecto mostrar los pares solitarios, aunque la única vez que tienen que mostrarse es cuando una flecha tiene que empezar en uno de ellos.

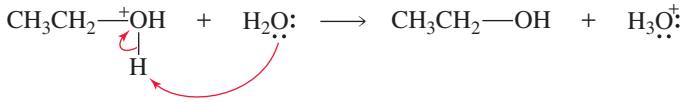


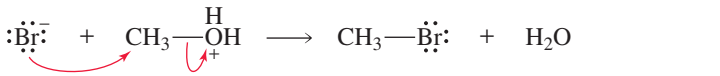
Muchas etapas de reacción incluyen a la vez, rotura y formación de enlaces. En el siguiente ejemplo, un enlace se rompe y otro se forma: los electrones en el enlace que se rompe son los mismos electrones que forman el otro enlace. Por tanto, solo se necesita una flecha para mostrar el movimiento de estos electrones. Como en los ejemplos anteriores, la flecha empieza en el punto donde los electrones se encuentran en el reactivo, y la punta de la flecha va hacia donde esos mismo electrones terminan en el producto. Obsérvese que el átomo que pierde la compartición de un par de electrones queda con una carga positiva.

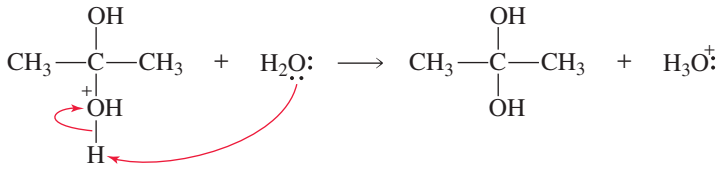


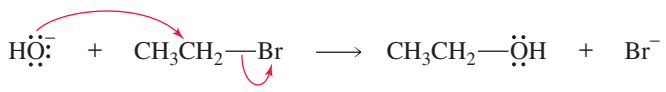
Frecuentemente, los electrones del enlace que se rompe no son los mismos que los electrones que se comparten en el enlace que se forma. En estos casos se necesitan dos flechas para mostrar el movimiento de estos electrones; una para mostrar el enlace que se forma y otra para mostrar el que se rompe. En los siguientes ejemplos, obsérvense las flechas que ilustran el movimiento de los electrones. Observando el movimiento de los electrones se puede determinar tanto la estructura de los productos como las cargas en los productos.

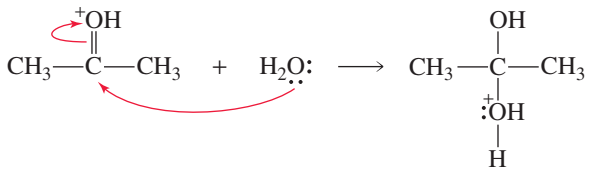






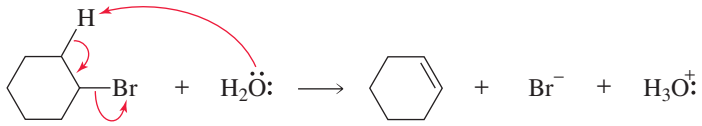






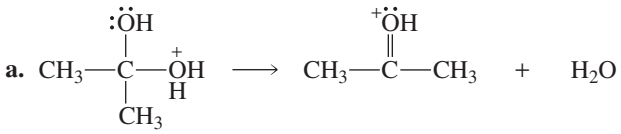
En la siguiente reacción se rompen dos enlaces y se forma uno; se necesitan dos flechas para mostrar el movimiento de electrones.

En la siguiente reacción se rompen dos enlaces y se forman otros dos; se necesitan tres flechas para mostrar el movimiento de electrones.



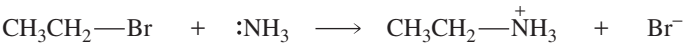
PROBLEMA 3 Dibuje las flechas curvas que muestren el movimiento de los electrones para que resulte la formación del producto(s) dado. (Ayuda: véase la estructura del producto para saber los enlaces que deben formarse o romperse para llegar al producto deseado).

a.



b.

c.



PROBLEMA 4 Dibuje las flechas curvas que muestren el movimiento de los electrones para que resulte la formación del producto(s) dado.

a. $CH_3CH{=}CHCH_3 + H{-}\overset{+}{O}(H){-}H \longrightarrow CH_3\overset{+}{C}H{-}CH_2CH_3 + H_2O$

b. $CH_3CH_2CH_2CH_2{-}Cl + \bar{:}C{\equiv}N \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2{-}C{\equiv}N + Cl^-$

c. $CH_3{-}C(:\ddot{O}H)(OH){-}\overset{+}{O}(H)CH_3 \longrightarrow CH_3{-}C(=\overset{+}{O}H){-}OH + CH_3OH$

PROBLEMA 5 Dibuje las flechas curvas que muestren el movimiento de los electrones para que resulte la formación del producto(s) dado.

a. $CH_3CH_2CH_2{-}Br + CH_3\ddot{O}:^- \longrightarrow CH_3CH_2CH_2{-}\ddot{O}CH_3 + Br^-$

b. $CH_3{-}C(:\ddot{O}:^-)(CH_3){-}OCH_2CH_3 \longrightarrow CH_3{-}C(=\ddot{O}:)(CH_3) + CH_3CH_2O^-$

PROBLEMA 6 Dibuje las flechas curvas que muestren el movimiento de los electrones para que resulte la formación del producto(s) dado.

a. $H\ddot{O}:^- + CH_3CH(H){-}CH(Br)CH_3 \longrightarrow CH_3CH{=}CHCH_3 + H_2\ddot{O}: + Br^-$

b. $CH_3CH_2C{\equiv}C{-}H + \bar{:}\ddot{N}H_2 \longrightarrow CH_3CH_2C{\equiv}C:^- + \ddot{N}H_3$

c. $CH_2(H){-}\overset{+}{C}(CH_3)CH_3 + H_2\ddot{O}: \longrightarrow CH_2{=}C(CH_3)CH_3 + H_3\ddot{O}^+$

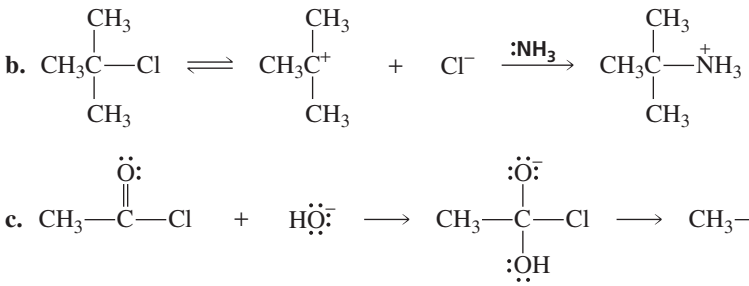
PROBLEMA 7 Dibuje las flechas curvas que muestren el movimiento de los electrones para que resulte la formación del producto(s) dado.

a. $CH_3CH_2\ddot{O}H + H{-}\overset{+}{O}(H){-}H \rightleftharpoons CH_3CH_2\overset{+}{\ddot{O}}(H)H + H_2\ddot{O}:$

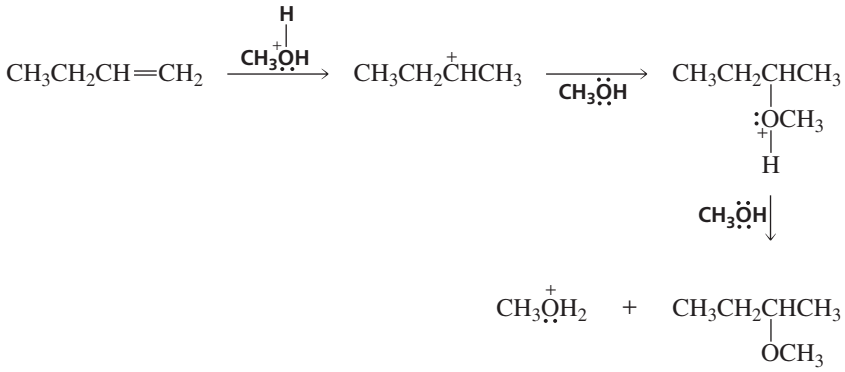
b. $CH_3\overset{+}{N}H_2(H) + H_2O: \rightleftharpoons CH_3NH_2 + H_3\overset{+}{O}:$

PROBLEMA 8 Dibuje las flechas curvas que muestren el movimiento de los electrones en cada etapa de las siguientes secuencias de reacciones. (Ayuda: hay que mirar a los productos de cada etapa y deducir el movimiento de los electrones).

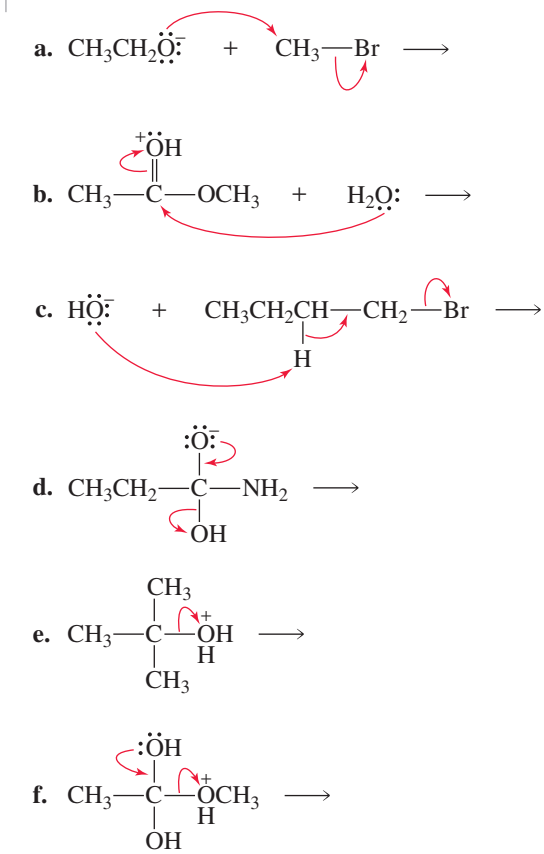
a. $CH_3CH{=}CH_2 + H{-}\ddot{B}r: \longrightarrow CH_3\overset{+}{C}H{-}CH_3 + :\ddot{B}r:^- \longrightarrow CH_3CH(:\ddot{B}r:){-}CH_3$



PROBLEMA 9 Dibuje las flechas curvas que muestren el movimiento de los electrones en cada etapa de la siguiente secuencia de reacción.

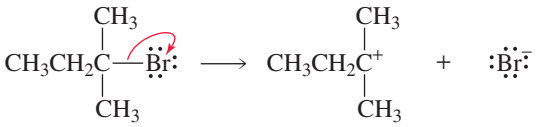


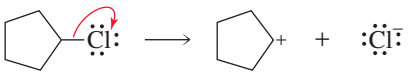
PROBLEMA 10 Leyendo el significado de las flechas curvas, diga cuál es el movimiento de los electrones y cuál es el producto de cada etapa de reacción.

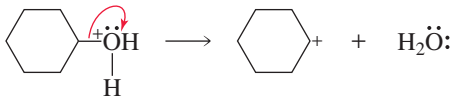


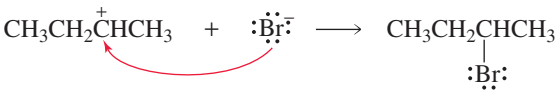
RESPUESTAS A LOS PROBLEMAS DE DIBUJO DE FLECHAS CURVAS

PROBLEMA 1 Solución

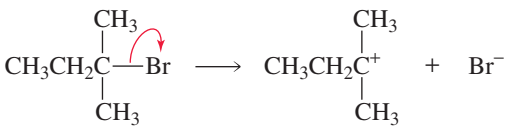
a. 

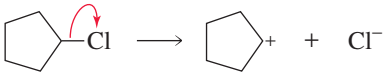
b. 

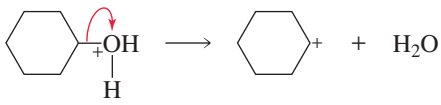
c. 

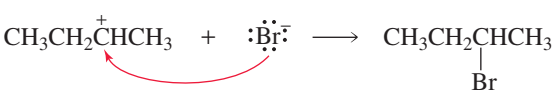
d. 

PROBLEMA 2 Solución

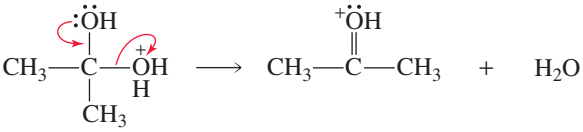
a. 

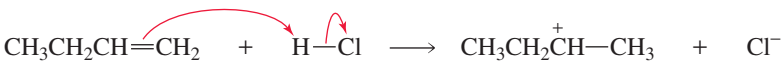
b. 

c. 

d. 

PROBLEMA 3 Solución

a. 

b. 

c.

PROBLEMA 4 Solución

a. $CH_3CH{=}CHCH_3 + H{-}\overset{+}{O}(H){-}H \longrightarrow CH_3\overset{+}{C}H{-}CH_2CH_3 + H_2O$

b. $CH_3CH_2CH_2CH_2{-}Cl + {:}\bar{C}{\equiv}N \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2{-}C{\equiv}N + Cl^-$

c. $CH_3{-}C(:OH)(OH){-}\overset{+}{O}(H)CH_3 \longrightarrow CH_3{-}C(=\overset{+}{O}H){-}OH + CH_3OH$

PROBLEMA 5 Solución

a. $CH_3CH_2CH_2{-}Br + CH_3\ddot{O}{:}^- \longrightarrow CH_3CH_2CH_2{-}\ddot{O}CH_3 + Br^-$

b. $CH_3{-}C(:\ddot{O}{:}^-)(CH_3){-}OCH_2CH_3 \longrightarrow CH_3{-}C(=\ddot{O}{:})CH_3 + CH_3CH_2O^-$

PROBLEMA 6 Solución

a. $H\ddot{O}{:}^- + CH_3CH(Br){-}CHCH_3 \longrightarrow CH_3CH{=}CHCH_3 + H_2\ddot{O}{:} + Br^-$

b. $CH_3CH_2C{\equiv}C{-}H + {:}\ddot{N}H_2 \longrightarrow CH_3CH_2C{\equiv}C{:}^- + {:}NH_3$

c. $CH_2(H){-}\overset{+}{C}(CH_3)CH_3 + H_2\ddot{O}{:} \longrightarrow CH_2{=}C(CH_3)CH_3 + H_3\ddot{O}^+$

PROBLEMA 7 Solución

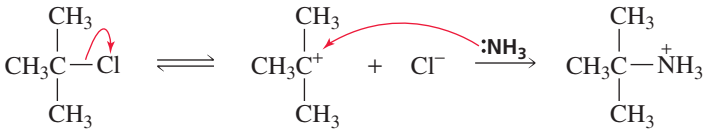
a. $CH_3CH_2\ddot{O}H + H{-}\overset{+}{O}(H){-}H \rightleftharpoons CH_3CH_2\overset{+}{\ddot{O}}(H)H + H_2\ddot{O}{:}$

b. $CH_3\overset{+}{N}H_2(H) + H_2O{:} \rightleftharpoons CH_3NH_2 + H_3\overset{+}{O}{:}$

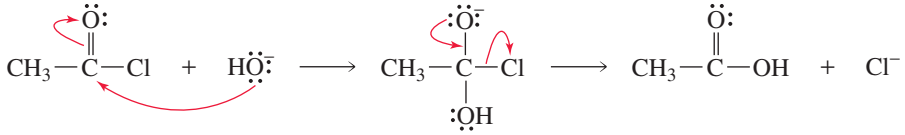
PROBLEMA 8 Solución

a. $CH_3CH{=}CH_2 + H{-}{:}\ddot{B}r{:} \longrightarrow CH_3\overset{+}{C}H{-}CH_3 + {:}\ddot{B}r{:}^- \longrightarrow CH_3CH(:\ddot{B}r{:}){-}CH_3$

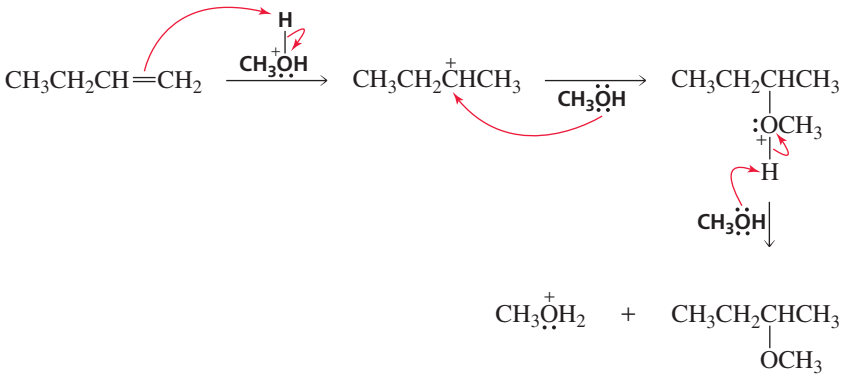
b.



c.

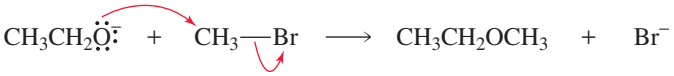


PROBLEMA 9 Solución

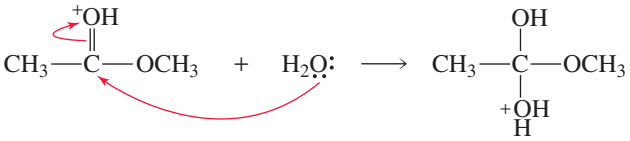


PROBLEMA 10 Solución

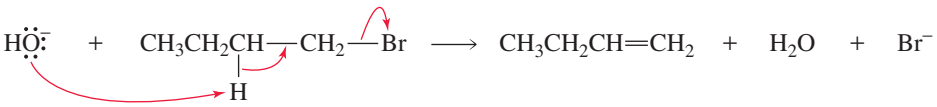
a.



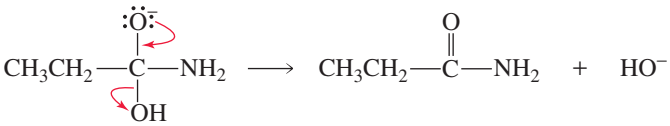
b.



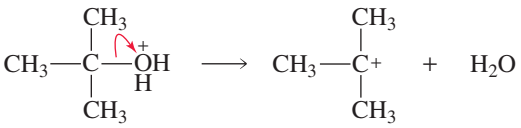
c.



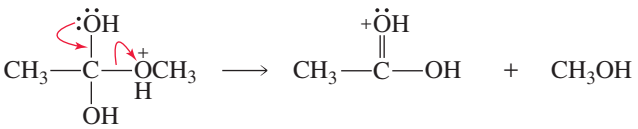
d.



e.



f.



MasteringChemistry® para Química Orgánica

Las tutorías de MasteringChemistry le guiarán a través de distintos temas de la química, con tutorías específicas que proporcionan atención individual. Estas tutorías están diseñadas para guiarnos con ayudas y con respuestas específicas a nuestras necesidades. Para hacer más ejercicios de dibujar flechas curvas se recomienda ir a MasteringChemistry, donde se pueden encontrar las siguientes tutorías:

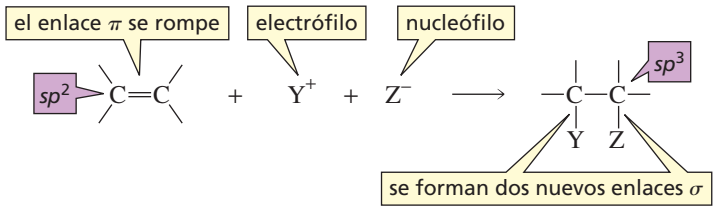
- Un ejercicio de dibujo de flechas curvas: empujando electrones.
- Un ejercicio de dibujo de flechas curvas: predicción del movimiento de los electrones.
- Un ejercicio de dibujo de flechas curvas: interpretación del movimiento de los electrones.

6 Reacciones de alquenos y alquinos

Actualmente, el reto de los químicos orgánicos es diseñar síntesis que usen reactivos y generen productos que no sean agresivos al medio ambiente. Esta prevención de la contaminación a nivel molecular se conoce en Europa con el nombre de química sostenible y en América como química verde (véase la página 183).

Se ha visto que los compuestos orgánicos se pueden dividir en familias, y que todos los miembros de una familia reaccionan de la misma manera (Sección 5.2). Una familia consta de compuestos con dobles enlaces carbono-carbono; compuestos conocidos como **alquenos**. Otra familia consiste en los compuestos con triples enlaces carbono-carbono; compuestos conocidos como **alquinos**. En este capítulo se verán primero las reacciones de los alquenos y después se examinarán las reacciones de los alquinos.

Cuando se estudian las reacciones de los alquenos se busca lo que todos ellos tienen en común: la relativa facilidad de cerder *electrones* π del doble enlace carbono-carbono es atractiva para un electrófilo. Por ello, *cada reacción empieza con la adición de un electrófilo a uno de los carbonos* sp^2 *del alqueno y termina con la adición de un nucleófilo al otro carbono* sp^2.



El resultado final es que el enlace π se rompe y el electrófilo y el nucleófilo forman nuevos enlaces σ con los carbonos sp^2. Obsérvese que los carbonos sp^2 en el reactivo se transforman en carbonos sp^3 en el producto. El producto que se obtenga en cada caso depende solo del *electrófilo* y del *nucleófilo* utilizados en la reacción de adición.

Cuando un electrófilo y un nucleófilo se adicionan a un doble enlace, el primero en adicionarse es el electrófilo. Por este motivo, esta reacción característica de los alquenos se llama **reacción de adición electrófila** (Sección 5.3).

Más tarde en este capítulo se verán las reacciones de los alquinos, y como los alquenos y los alquinos pertenecen al mismo grupo de familias (Sección 5.2), las reacciones de los alquinos son muy similares a las de los alquenos; es decir, los alquinos también dan reacciones de adición electrófila.

Química sostenible/verde: el objetivo de la sostenibilidad

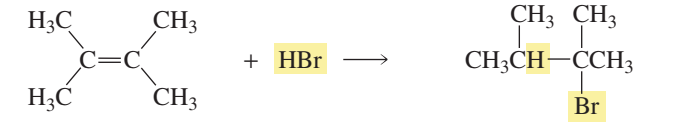
Las innovaciones químicas han mejorado la calidad de, prácticamente, todos los aspectos de la vida: alimentos, abrigo, medicina, trasporte, comunicaciones y el acceso a nuevos materiales. Estas mejoras han tenido un precio: el deterioro que el desarrollo y utilización de los productos químicos ha infringido al medio ambiente.

Los químicos se están centrando ahora en la sostenibilidad, que se define como «satisfacer las necesidades de nuestra generación, sin sacrificar la capacidad de satisfacer las necesidades de las siguientes generaciones». La forma de alcanzar esa sostenibilidad es a través de los postulados de la química sostenible.

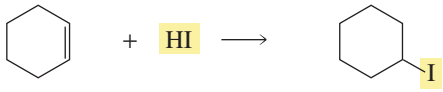
La química sostenible es la prevención de la contaminación a nivel molecular. Implica el diseño de productos químicos y procesos de forma que la generación de sustancias contaminantes sea reducida o eliminada. Por ejemplo, los químicos están diseñando productos que no solamente cumplan su función sino que sean biodegradables. Se están diseñando síntesis que usan y generan sustancias que sean poco o nada tóxicas para la salud y el medio ambiente. Las síntesis de química sostenible pueden ser efectivas en costes porque se reducen los gastos de cosas como: depósitos de residuos, cumplimiento de normativas, y responsabilidad. Aplicando los principios de la química sostenible se ayuda a conseguir una sostenibilidad futura.

6.1 LA ADICIÓN DE UN HALOGENURO DE HIDRÓGENO A UN ALQUENO

Si el reactivo que se adiciona al alqueno es un halogenuro de hidrógeno (HF, HCl, HBr, o HI), el producto de la reacción será un halogenuro de alquilo:



2,3-dimetil–2–buteno — 2-bromo-2,3-dimetilbutano

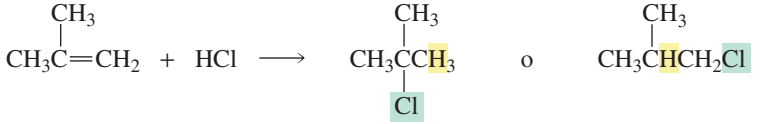


ciclohexeno — yodociclohexano

Como el electrófilo es el primero en adicionarse, esta reacción característica de los alquenos se llama reacción de adición electrófila.

Como los alquenos de las reacciones anteriores tienen los mismos sustituyentes en ambos carbonos sp^2, es fácil predecir el producto de la reacción: el electrófilo (H^+) se adiciona a uno cualquiera de los carbonos sp^2 y el nucleófilo (X^-) se adiciona al otro carbono sp^2. No importa a qué carbono sp^2 se adicione el electrófilo porque se obtendría el mismo producto en los dos casos.

Pero, ¿qué sucede si el alqueno no tiene los mismos sustituyentes en ambos carbonos sp^2? ¿Qué carbono sp^2 se queda con el hidrógeno? Por ejemplo, en la siguiente reacción se formará: ¿cloruro de *terc*-butilo o cloruro de isobutilo?



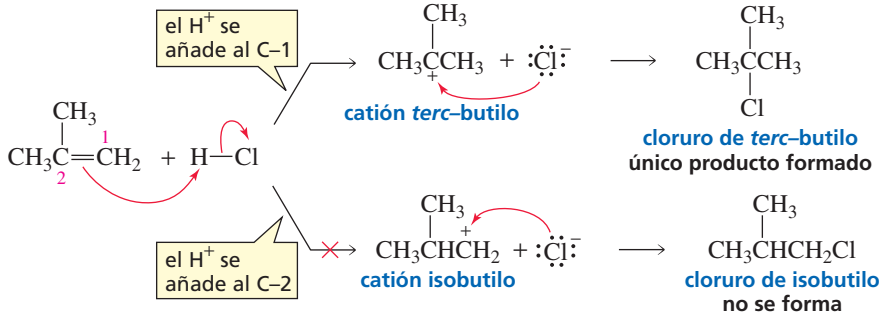
2-metilpropeno — cloruro de *terc*-butilo — cloruro de isobutilo

Para responder esta pregunta es necesario realizar la reacción, aislar los productos e identificarlos. Cuando se ha realizado todo el proceso se comprueba que el producto es sólo cloruro de *terc*-butilo. Si se puede encontrar el porqué de obtener solo cloruro de *terc*-butilo, se podrá utilizar esta experiencia para predecir el producto de otras reacciones de alcanos. Para ello, es necesario volver al **mecanismo de la reacción** (Sección 5.3).

La primera etapa de la reacción era la adición de H^+ a un carbono sp^2 para formar el catión *terc*-butilo, o el catión isobutilo; esta es la etapa determinante de la velocidad (Sección 5.9). Si hay diferencia de velocidades en la formación de los dos carbocationes, el que se forme más rápidamente será el producto dominante en la primera etapa. Es más, si se forma un determinado carbocatión en la primera etapa, este determinará el producto final de la reacción. Es decir, si se ha formado el catión *terc*-butilo, reaccionará rápidamente con Cl^- para formar cloruro de *terc*-butilo. Por otra parte, si se forma el catión isobutilo, reaccionará rápidamente con Cl^- para formar cloruro de isobutilo. Puesto que se ha comprobado experimentalmente que se forma únicamente cloruro de *terc*-butilo, debe concluirse que el catión *terc*-butilo se forma mucho más rápidamente que el catión isobutilo.

Una flecha curva con dos arpones en la punta significa el movimiento de dos electrones. La flecha siempre va del donante de electrones al aceptor de electrones.

La carga positiva del carbocatión está sobre el carbono sp^2 que no se queda con el protón.



¿Porqué se forma más rápidamente el catión *terc*-butilo? Para responder esta cuestión es necesario revisar dos cosas: (1) los factores que afectan la estabilidad de un carbocatión y (2) cómo afecta la estabilidad a la velocidad con que se forma.

PROBLEMA 1

Dibuje el mecanismo de la reacción del ciclohexeno con HCl.

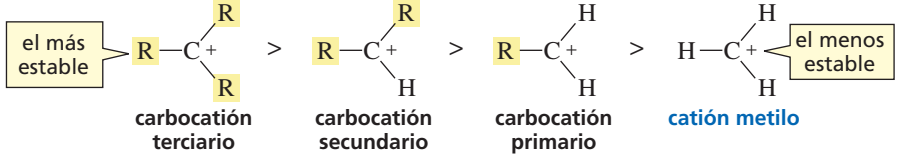
6.2 LA ESTABILIDAD DEL CARBOCATIÓN DEPENDE DEL NÚMERO DE GRUPOS ALQUILO UNIDOS AL CARBONO CARGADO POSITIVAMENTE

Los carbocationes se clasifican según sea el carbono cargado positivamente: un **carbocatión primario** tiene la carga positiva en un carbono primario, un **carbocatión secundario** tiene la carga positiva en un carbono secundario y un **carbocatión terciario** tiene la carga positiva en un carbono terciario.

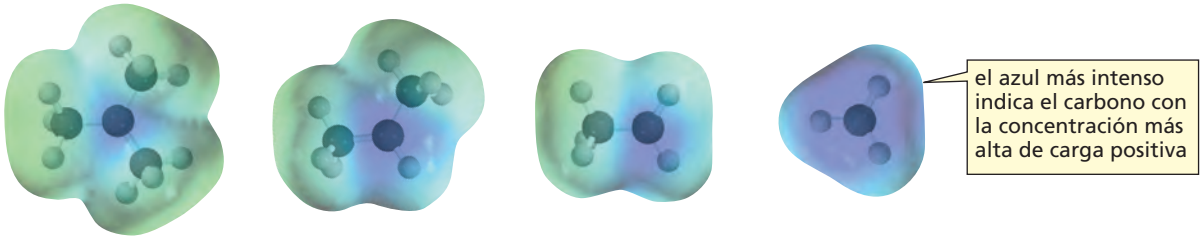
Los carbocationes terciarios son más estables que los secundarios y estos más que los primarios. Por tanto, la estabilidad de un carbocatión aumenta con el número de sustituyentes alquilo unidos al carbono cargado positivamente. Estas son estabilidades relativas, porque los carbocationes raramente son lo suficiente estables como para ser aislados.

estabilidades relativas de los carbocationes

El carbocatión es más estable cuantos más grupos alquilo tenga unidos al carbono cargado positivamente.



Los grupos alquilo estabilizan los carbocationes porque disminuyen la carga positiva sobre el carbono. Obsérvense los siguientes mapas de potencial electrostático que representan cargas positivas; en ellos, la zona azul es menos intensa para el más estable, catión *terc*-butilo (un carbocatión terciario) y más intensa para el menos estable, catión metilo.

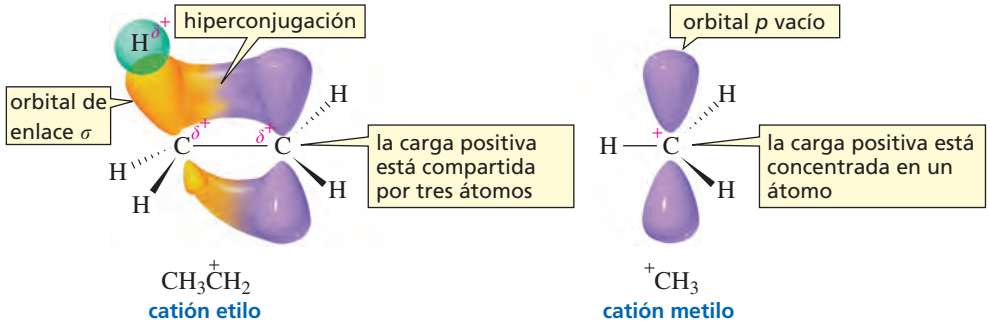


mapa de potencial electrostático para el catión *terc*–butilo | **mapa de potencial electrostático para el catión isopropilo** | **mapa de potencial electrostático para el catión etilo** | **mapa de potencial electrostático para el catión metilo**

Estabilidad de los carbocationes: 3° > 2° > 1°

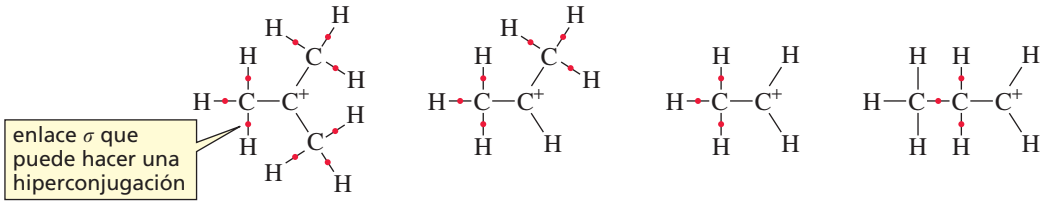
¿Cómo hacen decrecer los grupos alquilo, la carga positiva sobre el carbono? Recuérdese que la carga positiva sobre un carbono significa un orbital *p* vacío (Sección 1.10). La Figura 6.1 muestra que en el catión etilo, el orbital de enlace σ, C–H, contiguo (el orbital naranja) puede solaparse con el orbital *p* vacío (el orbital púrpura). Este movimiento de electrones desde un orbital de enlace σ hacia el orbital *p* vacío disminuye la carga del carbono sp^2 y reparte la carga positiva parcialmente entre los dos átomos unidos por el enlace σ (el H y el C). Con tres átomos compartiendo la carga positiva, el carbocatión se estabiliza porque una especie cargada es más estable si la carga está dispersa por más de un átomo (Sección 2.8). Por el contrario, la carga positiva en el catión metilo está concentrada en un solo átomo.

Los sustituyentes alquilo estabilizan tanto a los alquenos como a los carbocationes.



◀ Figura 6.1
Estabilización de un carbocatión por hiperconjugación. En el catión etilo, los electrones de un orbital de enlace σ, C—H, contiguo se deslocalizan en el orbital *p* vacío. La hiperconjugación no puede ocurrir en el catión metilo.

La deslocalización de electrones por el solapamiento de un orbital de enlace σ con un orbital vacío de un carbono contiguo se llama **hiperconjugación**. Obsérvese que los orbitales de enlace σ que pueden solapar con el orbital *p* vacío son *los de un átomo que esté unido al carbono cargado positivamente*. En el catión *terc*-butilo hay nueve posibles orbitales de enlace σ que pueden solaparse con el orbital *p* vacío del carbono cargado positivamente. (Los nueve enlaces σ están marcados con un punto rojo.)



catión *terc*–butilo carbocatión terciario | **catión isopropilo** carbocatión secundario | **catión etilo** carbocatión primario | **catión propilo** carbocatión primario

El catión isopropilo tiene seis posibles orbitales σ, mientras que el catión etilo o el catión propilo tienen solamente tres. Además, la hiperconjugación estabiliza los carbocationes terciarios más que a los secundarios y estos más que a los primarios. Obsérvese que tanto el enlace C—H como el enlace σ C—C pueden solaparse con el orbital *p* vacío.

PROBLEMA 2♦

a. ¿Cuántos orbitales de enlace σ hay disponibles para solaparse con un orbital p vacío en el catión metilo?

b. ¿Cuál es más estable: el catión metilo o el catión etilo? ¿Por qué?

PROBLEMA 3♦

a. ¿Cuántos orbitales de enlace σ hay disponibles para solaparse con un orbital p vacío en:

1. el catión isobutilo? **2.** el catión *n*-butilo? **3.** el catión *sec*-butilo?

b. ¿Cuál de los carbocationes de la parte **a** es más estable?

PROBLEMA 4♦

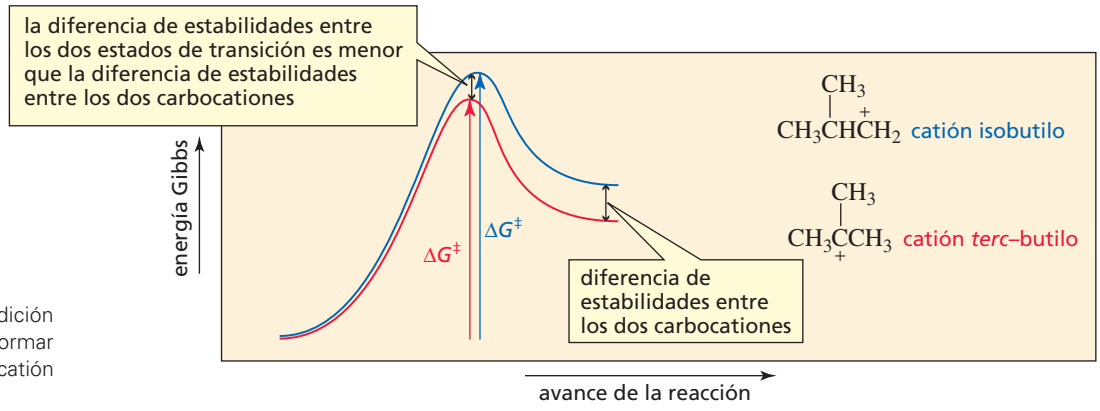
Ordene los cationes de cada serie, de más estable a menos estable.

a. $CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{+}{C}}CH_3$ $\quad CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH_3$ $\quad CH_3CH_2CH_2\overset{+}{C}H_2$

b. $CH_3\underset{Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{+}{C}H_2$ $\quad CH_3\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{+}{C}H_2$ $\quad CH_3\underset{F}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{+}{C}H_2$

Ya se puede explicar porqué el catión *terc*-butilo se forma más rápidamente que el catión isobutilo, en la reacción del 2-metilpropeno con HCl. Se ha visto que el catión *terc*-butilo (un carbocatión terciario) es más estable que el catión isobutilo (un carbocatión primario). Los mismos factores que estabilizan el carbocatión cargado positivamente, estabilizan también el estado de transición para su formación, porque el estado de transición tiene una carga positiva parcial (Sección 5.9). Por consiguiente, el estado de transición que conduce a la formación del catión *terc*-butilo es más estable (tiene más baja energía) que el estado de transición que conduce a la formación del catión isobutilo (Figura 6.2). (Obsérvese que la diferencia de estabilidades entre los dos estados de transición en la Figura 6.2, es menor que la diferencia de estabilidades entre los dos carbocationes producidos, porque la carga positiva en el estado de transición es menor que en el producto.)

El carbocatión más estable se forma más rápidamente.

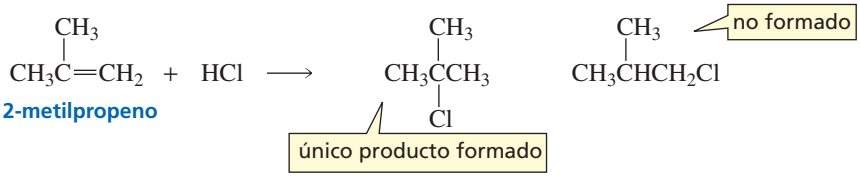


▶ Figura 6.2
Diagrama de la reacción de adición de H^+ al 2-metil propeno para formar el catión primario isobutilo y el catión terciario *terc*-butilo.

Se ha visto que la velocidad de reacción está determinada por la energía Gibbs de activación ($\Delta G^{\ddagger}$), que es la diferencia entre la energía Gibbs del estado de transición y la energía Gibbs del reactivo: cuanto menor sea la energía Gibbs de activación, más rápida será la reacción (Sección 5.9). Por tanto, el catión *terc*-butilo se formará más rápidamente que el catión isobutilo. Las velocidades de formación relativas de los dos carbocationes determinan las cantidades relativas de producto formado porque la formación del carbocatión es la etapa determinante de la velocidad de la reacción.

Si la diferencia entre las velocidades de formación de los dos carbocationes es pequeña, se forman los dos productos, pero si aparece un producto mayoritario es porque uno de ellos ha reaccionado más rápidamente con el nucleófilo para formar el carbocatión. Si la diferencia entre las velocidades de formación es suficientemente grande, el producto

formado en la reacción del nucleófilo con el carbocatión más reactivo dará lugar a que ese sea el único producto de la reacción: esto es lo que sucede en la reacción del 2-metilpropeno con HCl.

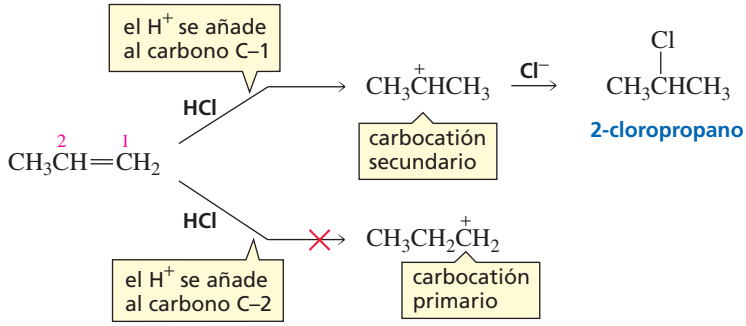


6.3 LAS REACCIONES DE ADICIÓN ELECTRÓFILA SON REGIOSELECTIVAS

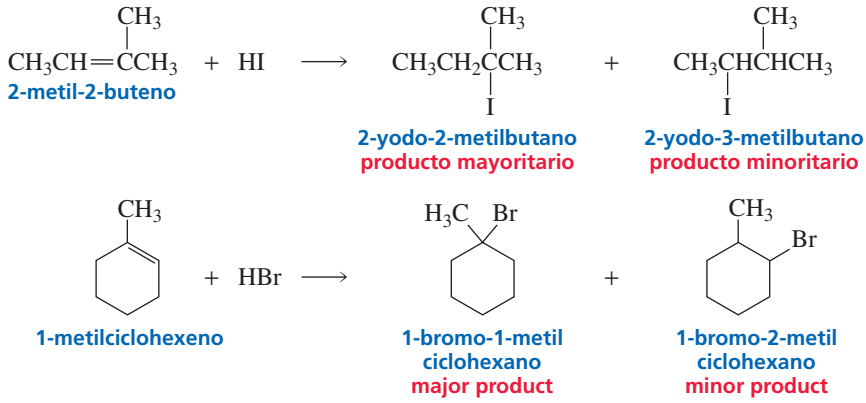
Una vez conocido que el producto principal de una adición electrófila es el que resulta de añadir el electrófilo al carbono sp^2 que da lugar al carbocatión más estable, se puede predecir el producto principal de la reacción de un alqueno asimétrico con un halogenuro de hidrógeno.

Por ejemplo, en la siguiente reacción, el protón se puede añadir al carbono C-1 para formar un carbocatión secundario, o se puede añadir al carbono C-2 para formar un carbocatión primario. Como el carbocatión secundario es más estable, se formará más rápidamente. (Los carbocationes primarios son bastante inestables y se forman con gran dificultad.) Como resultado de esto, el único producto de la reacción es 2-cloropropano.

El carbono sp^2 que no se queda con el protón es el que se carga positivamente en el carbocatión intermedio.



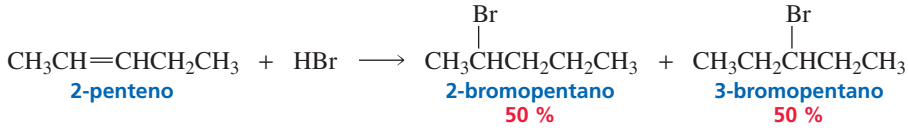
En las siguientes reacciones se forman los dos productos, pero el principal es el que resulta de la reacción del nucleófilo con el carbocatión terciario que se forme más rápidamente.



Los dos productos de las anteriores reacciones son *isómeros constitucionales*. Es decir, tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en cómo se conectan los átomos entre sí. Una reacción en la que se obtienen dos o más productos que son isómeros constitucionales, pero predomina uno de ellos se llama **reacción regioselectiva**.

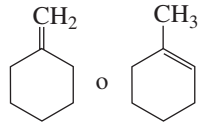
La regioselectividad es la formación preferencial de un isómero constitucional frente a otro.

La siguiente reacción no es regioselectiva. La adición de H^+ a cualquiera de los dos carbonos sp^2 produce un carbocatión secundario, y ambos se forman a la misma velocidad. Por consiguiente, se obtienen cantidades aproximadamente iguales de los dos halogenuros de alquilo.



PROBLEMA 5♦

¿Con qué compuesto es más regioselectiva la adición de HBr ?

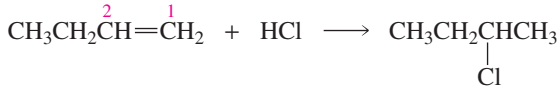
a. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}=CH_2$ o $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}=CHCH_3$ **b.**  o

El electrófilo se añade preferentemente al carbono sp^2 que esté unido a más hidrógenos.

Con los ejemplos de reacciones que se han visto aquí, se puede ya deducir una regla aplicable a todas las adiciones electrófilas a alquenos:

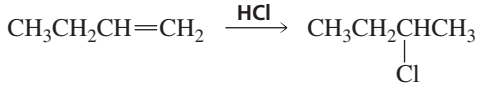
> *El electrófilo se añade preferentemente al carbono sp^2 que esté unido a más hidrógenos* (esto es, carbono sp^2 menos sustituido).

La regla para conocer el producto mayoritario de una reacción de adición electrófila es simple y rápida. La respuesta que se obtiene con esta regla es la misma que se obtendría determinando las estabilidades relativas de los carbocationes. Por ejemplo, en la siguiente reacción:



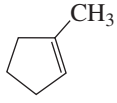
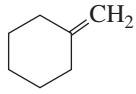
se puede decir que el electrólido (en este caso H^+) se añade preferentemente al carbono C–1, porque es el carbono sp^2 unido a más hidrógenos. O se puede decir que el H^+ se añade al carbono C–1 para formar un carbocatión secundario, que es más estable que el carbocatión primario que se formaría si el H^+ se añade al carbono C–2.

Los siguientes ejemplos ilustran la forma en que habitualmente se escriben las reacciones orgánicas. Los reactivos a la izquierda de la flecha de reacción y los productos a la derecha. Cualquier condición que precise ser estipulada, tales como el disolvente, la temperatura, el catalizador, se escriben encima de la flecha. A veces, solo se escribe a la izquierda de la flecha el reactivo orgánico y los otros reactivos se escriben encima o debajo de la misma.



PROBLEMA 6♦

¿Cuáles serán los productos mayoritarios en la adición de HBr a cada uno de los siguientes compuestos?

a. $CH_3CH_2CH=CH_2$ **c.**  **e.** 

b. $CH_3CH=\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}CH_3$ **d.** $CH_2=\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}CH_2CH_2CH_3$ **b.** $CH_3CH=CHCH_3$

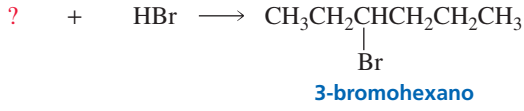
¿Qué son más peligrosos: los pesticidas naturales o los sintéticos?

La síntesis de nuevos compuestos es una parte muy importante de la química orgánica. Antes que los químicos aprendieran a sintetizar compuestos para proteger a las plantas de depredadores, las plantas tuvieron que hacer ese trabajo por sí mismas. Las plantas tienen todos los incentivos para sintetizar pesticidas. Cuando no se puede correr, se necesita otra forma de protección. Pero, ¿qué pesticidas son más peligrosos: los sintetizados por los químicos o los sintetizados por las plantas? Desafortunadamente, no es posible saberlo porque las leyes federales de EE.UU. requieren que todos los pesticidas hechos por el hombre sean evaluados sobre sus posibles efectos adversos, pero no se solicita este tipo de estudio para los pesticidas sintetizados por las plantas. Por otra parte, la evaluación de riesgos de los compuestos químicos se hacen normalmente en ratas, y lo que es peligroso para las ratas puede, o no, serlo para los humanos. Además cuando se prueban en ratas, se les expone a concentraciones mucho más altas de las que afectarían a cualquier ser humano y algunos compuestos son peligrosos solo a altas dosis. Por ejemplo, todos necesitamos cloruro de sodio para vivir, pero a altas concentraciones es venenoso; y todos asociamos los brotes de alfalfa con la comida saludable, pero los monos alimentados con grandes cantidades de brotes de alfalfa desarrollan un trastorno del sistema inmunológico.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Diseño de la síntesis de un halogenuro de alquilo

a. ¿Qué alqueno será el mejor reactivo inicial para sintetizar 3-bromohexano?

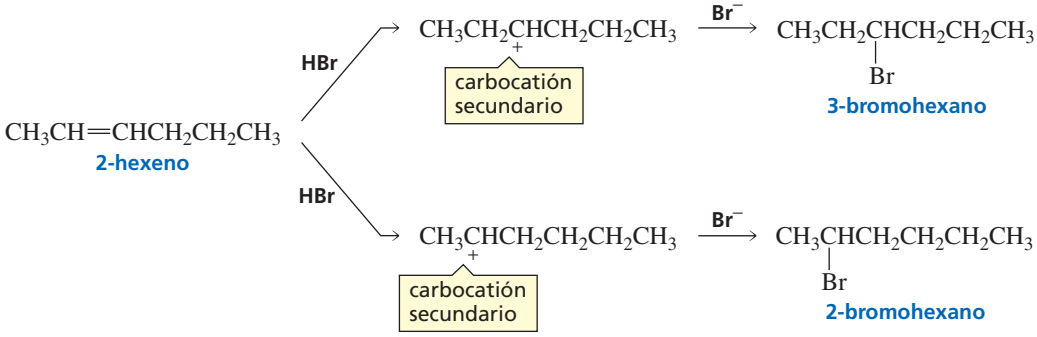


3-bromohexano

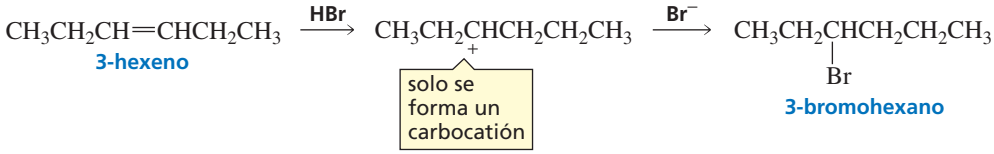
La mejor manera de responder a la pregunta es haciendo una lista de todos los posibles alquenos. Como se quiere sintetizar un halogenuro de alquilo que tiene un bromo en tercera posición, el alqueno debe tener un carbono sp^2 en esa posición. Hay dos alquenos que cumplen todas las condiciones: en 2-hexeno y el 3-hexeno.

2-hexeno 3-hexeno

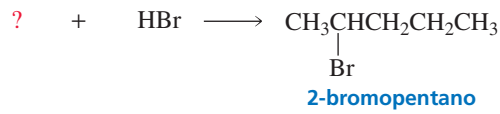
Como hay dos posibilidades, es preciso decidir si hay alguna ventaja de usar uno u otro. La adición de H^+ al 2-hexeno formaría dos carbocationes secundarios diferentes. Como los dos carbocationes tienen la misma estabilidad, se formarían los dos en aproximadamente cantidades iguales. Por tanto la mitad del producto sería 3-bromohexano y la otra mitad sería 2-bromohexano.



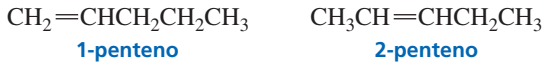
La adición de H^+ a cualquiera de los carbonos sp^2 del 3-hexeno, forma los mismos carbocationes porque el alqueno es simétrico. Por consiguiente, todo el producto (no solo la mitad) será el deseado 3-bromohexano. Por tanto, el 3-hexeno debe ser el alqueno utilizado para la síntesis del compuesto deseado.



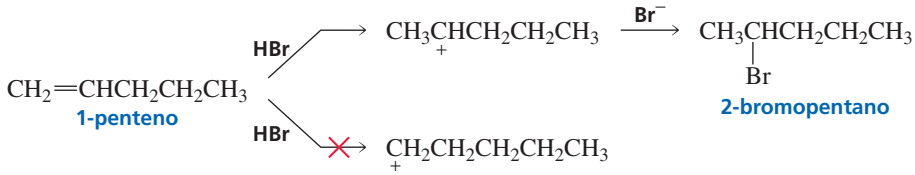
b. ¿Qué alqueno será el mejor reactivo inicial para sintetizar 2-bromopentano?



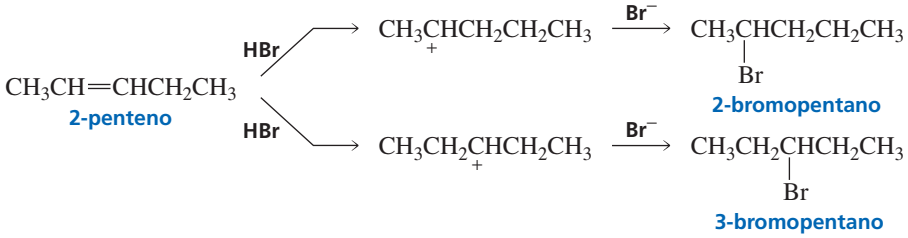
Se pueden utilizar tanto el 1-penteno como el 2-penteno, porque ambos tienen un carbono sp^2 en la posición 2.



Cuando el H^+ se adiciona al 1-penteno, se pueden formar un carbocatión primario y uno secundario. El primario es tan inestable que se forma en muy poca (o ninguna) cantidad. Por tanto el único producto final será el 3-bromopentano.



Cuando el H^+ se adiciona al 2-penteno, se pueden formar dos carbocationes secundarios diferentes. Como ambos tienen la misma estabilidad, se formarán en aproximadamente la misma cantidad. Por tanto, solamente la mitad del producto final será 2-bromopentano. La otra mitad será 3-bromopentano.

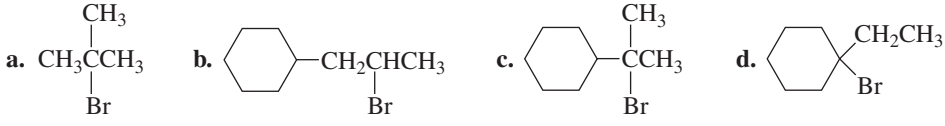


Como todo el halogenuro de alquilo que se forma a partir del 1-penteno es el producto deseado, el 1-penteno será el mejor alqueno a utilizar en la síntesis del 2-bromopentano.

Ahora puede usarse esta misma estrategia para resolver el Problema 7.

PROBLEMA 7♦

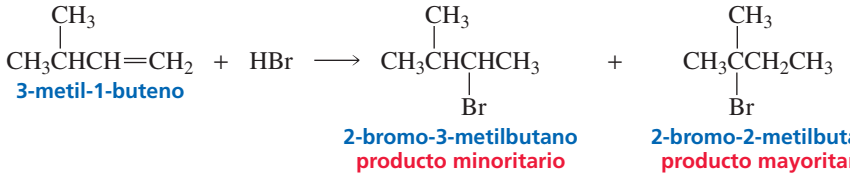
¿Qué alqueno será el mejor reactivo inicial para sintetizar cada uno de los siguientes bromuros de alquilo?



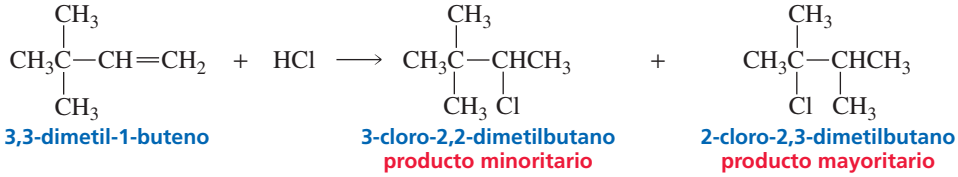
6.4 UN CARBOCATIÓN SE TRANSPONE SI PUEDE FORMAR UN CARBOCATIÓN MÁS ESTABLE

Algunas reacciones de adición electrófila dan productos que no son lo que cabría esperar por adición del electrófilo al carbono sp^2 unido al mayor número de hidrógenos y un nucleófilo unido al otro carbono sp^2.

Por ejemplo, en la siguiente reacción, el 2-bromo-3-metilbutano sería el producto que cabe esperar por adición de un H^+ al carbono sp^2 unido a más hidrógenos y añadiendo el Br^- al otro carbono sp^2, pero este es el producto minoritario. El 2-bromo-2-metilbutano es un producto «inesperado», pero además es el producto mayoritario de la reacción.



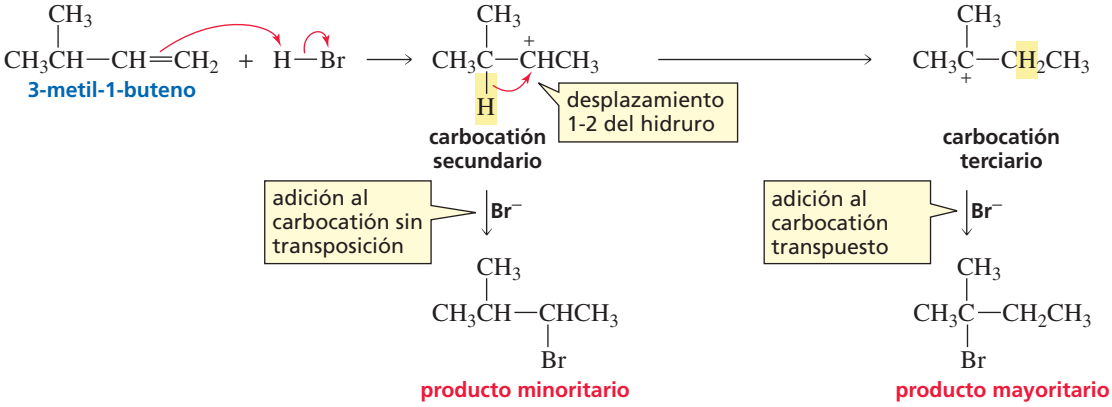
Otro ejemplo, en la siguiente reacción se obtiene el 3-cloro-2,2-dimetilbutano (el producto esperado) y 2-cloro-2,3-dimetilbutano (producto inesperado). De nuevo, el producto inesperado es el más abundante.



En cada reacción, el producto inesperado resulta de una *transposición** del carbocatión intermedio. No todos los carbocationes se transponen. *Los carbocationes se transponen solamente si, como resultado de la transposición, el carbocatión se hace más estable.*

Véanse los carbocationes que se forman en las reacciones anteriores para saber cuál se transpone. En la primera reacción, se forma inicialmente un carbocatión *secundario*. Pero el carbocatión secundario tiene un hidrógeno que puede migrar con su par de electrones al carbono contiguo, que es el cargado positivamente, creando un carbocatión *terciario* más estable.

Los carbocationes se transponen si, como resultado de la transposición, el carbocatión se hace más estable.



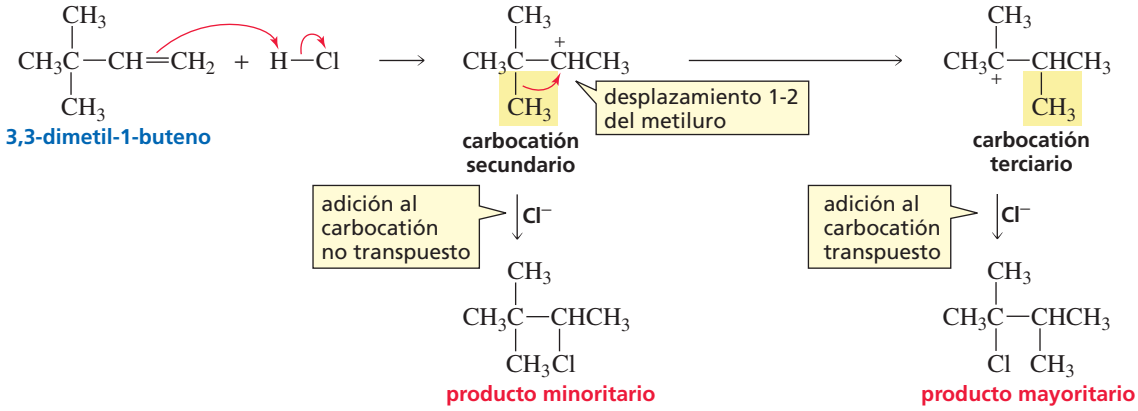
Como hay un hidrógeno que se desplaza con su par de electrones, la transposición se llama **migración del hidruro**. Recuérdese que el $H:^-$ es un ión hidruro.) Más específicamente se llama **desplazamiento 1-2 del hidruro,** porque el ión hidruro se mueve de un carbono al carbono contiguo.

Como resultado de la **transposición del carbocatión**, se forman dos halogenuros de alquilo, uno cuando el nucleófilo se añade al carbocatión sin transposición y otro cuando

* *N de T:* la trasposición (*rearrangement* en inglés) tiene diversos modismos según países: rearreglo, realojo, reordenamiento, etc.

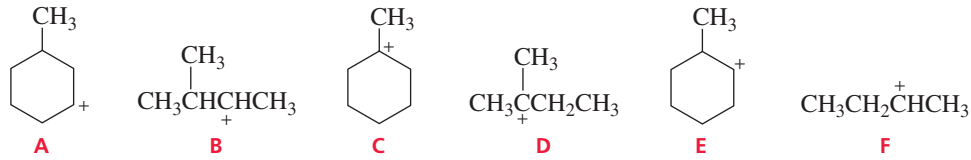
el nucleófilo se añade al carbocatión ya transpuesto. *El producto mayoritario es el que resulta de la adición del nucleófilo al carbocatión transpuesto.*

En la segunda reacción, de nuevo se forma inicialmente un carbocatión *secundario*. Entonces uno de los grupos metilo con su par de electrones, se desplaza al carbono contiguo, cargado positivamente, formando un carbocatión *terciario* más estable. Este tipo de transposición se llama **migración 1-2 del metiluro**: el grupo metilo de desplaza con sus electrones de un carbono al *contiguo*. De nuevo, el producto mayoritario es el resultante de la adición del nucleófilo al carbocatión transpuesto.



PROBLEMA 8 Resuelto

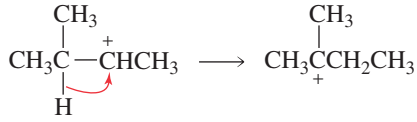
¿Cuál de los siguientes carbocationes es susceptible de transposición?



Solución

A es un carbocatión secundario. No es transponible porque un desplazamiento 1-2 del hidruro le convertiría en un carbocatión secundario diferente, sin ventaja energética.

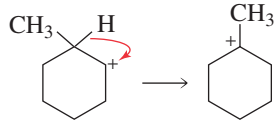
B es un carbocatión secundario. Sí se transpondrá porque un desplazamiento 1-2 del hidruro le convierte en un carbocatión terciario.



C es un carbocatión terciario. No es transponible porque su estabilidad no se puede mejorar por transposición.

D es un carbocatión terciario. No es transponible porque su estabilidad no se puede mejorar por transposición.

E es un carbocatión secundario. Si se transpondrá porque un desplazamiento 1-2 del hidruro le convierte en un carbocatión terciario.



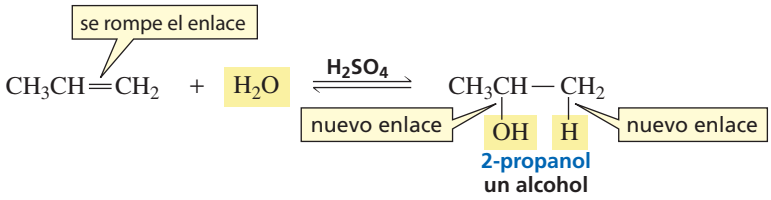
F es un carbocatión secundario. No es transponible porque la transposición le convertiría en otro carbocatión secundario.

6.5 ADICIÓN DE AGUA A UN ALQUENO

Un alqueno no reacciona con agua, porque no hay un electrófilo que inicie la reacción de adición al alqueno. El enlace O–H del agua es muy fuerte y el agua es un ácido demasiado débil para permitir al hidrógeno actuar como electrófilo.

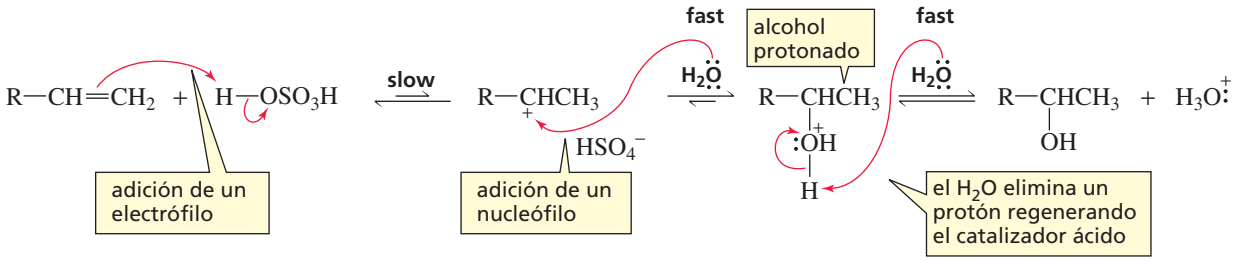
$$CH_3CH{=}CH_2 \quad + \quad H_2O \quad \longrightarrow \quad \text{no reacciona}$$

Si se añade un ácido a la disolución (el más frecuente es el H_2SO_4), la reacción se producirá porque el ácido proporciona el electrófilo. El producto de la reacción es un *alcohol*. La adición de agua se llama hidratación, por lo que se puede decir que un alqueno se hidrata en presencia de agua y ácido.



Cuando se observa el *mecanismo de la adición con catálisis ácida, de agua a un alqueno*, se ve que las primeras dos etapas son iguales (excepto por el nucleófilo empleado) a las dos etapas del *mecanismo de adición de un halogenuro de hidrógeno a un alqueno* (Sección 6.1).

MECANISMO DE LA ADICIÓN, CATALIZADA POR ÁCIDO, DE AGUA A UN ALQUENO



- El H^+ (un electrófilo) se adiciona al carbono sp^2 del alqueno (un nucleófilo) que esté unido al mayor número de hidrógenos.
- El H_2O (un nucleófilo) se adiciona al carbocatión (un electrófilo) formando un alcohol protonado.
- El alcohol protonado pierde un protón porque el pH de la disolución es mayor que el pK_a del alcohol protonado (Sección 2.10). (Se ha visto que los alcoholes protonados son ácidos muy fuertes; Sección 2.6.)

Por tanto, la reacción global es la adición de un electrófilo al carbono sp^2 unido al mayor número de hidrógenos y la adición de un nucleófilo al otro carbono sp^2.

No hay que memorizar los productos de las reacciones de los alquenos. En cada reacción, hay que preguntarse: ¿quién es el electrófilo? y ¿qué nucleófilo está presente en mayor concentración?

Se ha visto en la Sección 5.9 que la adición de un electrófilo a un alqueno es relativamente lenta, mientras que la posterior adición del nucleófilo al carbocatión ocurre muy rápidamente. La reacción del carbocatión con el nucleófilo es tan rápida que el carbocatión se combina con el primer nucleófilo que encuentre. Obsérvese que hay dos nucleófilos en la disolución acuosa: el agua y el HSO_4^- (la base conjugada del ácido utilizado para iniciar la reacción)*. como la concentración de agua es mayor que la concentración de HSO_4^-, es más probable que colisione con una molécula de agua. El producto final de la adición es un alcohol.

El H_2SO_4 cataliza la reacción de hidratación. Se ha visto que un catalizador aumenta la velocidad de reacción pero no se consume en el trascurso de la reacción (Sección 5.10). Por tanto, el protón se adiciona al alqueno en la primera etapa, pero es devuelto a la

* El OH^- no puede ser un nucleófilo en esta reacción porque la concentración de OH^- es despreciable en un medio fuertemente ácido.

mezcla en reacción en la última etapa. Por lo tanto, el protón no se consume. Como el catalizador empleado en la hidratación de alquenos es un ácido, la hidratación se dice que es una **reacción con catálisis ácida**.

Recuérdese que el catalizador aumenta la velocidad de la reacción disminuyendo la energía Gibbs de activación, pero *no afecta* a la constante de equilibrio de la reacción (Sección 5.10). En otras palabras, un catalizador aumenta la *velocidad* a la que se forma el producto, pero no afecta a la *cantidad* de producto formado una vez alcanzado el equilibrio.

PROBLEMA 9♦

En el mecanismo de una hidratación de un alqueno, con catálisis ácida:

a. ¿Cuántos estados de transición hay?
b. ¿Cuántos intermedios hay?
c. ¿Cuál es la etapa de la reacción directa con la constante de velocidad menor?

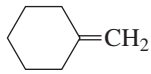
PROBLEMA 10♦

¿Cuál es el principal producto obtenido en la hidratación con catálisis ácida de los siguientes alquenos?

a. $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$

b.

c. $CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH_3$

d. 

PROBLEMA 11

a. ¿Cuál es el producto mayoritario en cada una de las siguientes reacciones?

1. $CH_3C(CH_3){=}CH_2 + HCl \longrightarrow$

2. $CH_3C(CH_3){=}CH_2 + HBr \longrightarrow$

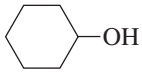
3. $CH_3C(CH_3){=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4}$

4. $CH_3C(CH_3){=}CH_2 + H_2O \longrightarrow$

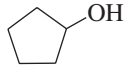
b. ¿Qué tienen en común las tres primeras reacciones?
c. ¿En qué difieren las tres primeras reacciones?

PROBLEMA 12

¿Cómo podrían prepararse los siguientes compuestos usando un alqueno como material de partida?

a. 

b. $CH_3C(CH_3)(OH)CH_3$

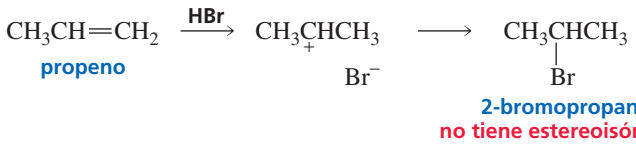
c. 

d. $CH_3CH(OH)CH_2CH_3$

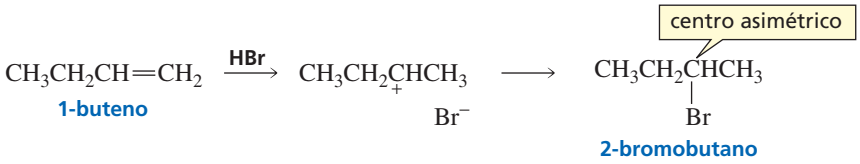
6.6 ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES DE LOS ALQUENOS

Una vez estudiados los estereoisómeros (Capítulo 4) y las reacciones de adición electrófila, se pueden combinar ambos para ver la estereoquímica de estas reacciones. En otras palabras, se van a estudiar los estereoisómeros que se forman en las reacciones de adición electrófila estudiadas en este capítulo.

Se ha visto que cuando un alqueno reacciona con un reactivo electrófilo como el HBr, el producto mayoritario de la reacción de adición es el que se obtiene por adición del electrófilo (H^+) a un carbono sp^2 unido al mayor número de hidrógenos y la adición del nucleófilo (Br^-) al otro carbono sp^2 (Sección 6.3). Por consiguiente, el producto mayoritario obtenido en la reacción siguiente es 2-bromopropano. Este producto no tiene ningún centro asimétrico así que no tiene estereoisómeros. No hay que preocuparse por la estereoisomería de la reacción.

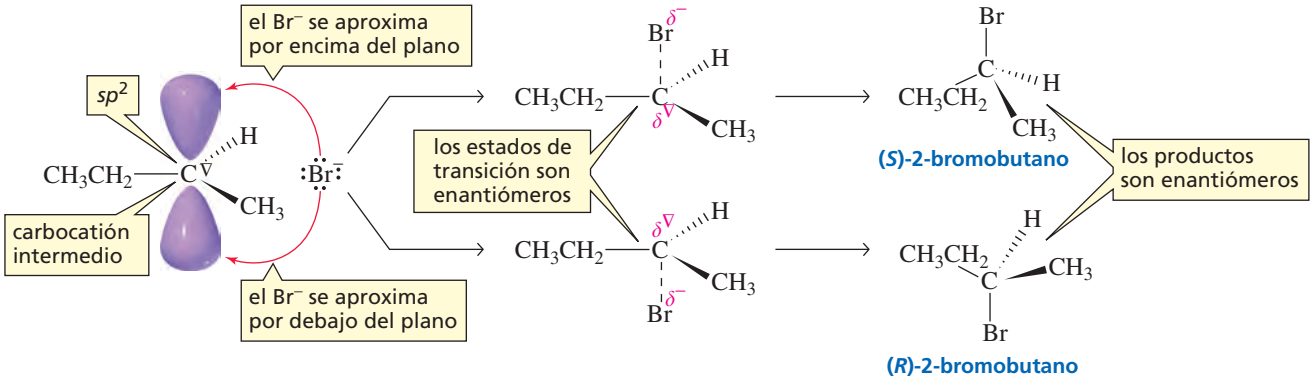


La siguiente reacción forma un producto con un centro asimétrico, por lo que hay que tener en cuenta la estereoisomería de la reacción. ¿Cuál es la configuración del producto? En otras palabras, ¿se obtendrá: el enántiomero *R*, el *S*, o ambos?



Cuando un reactivo *sin* centro asimétrico sufre una reacción con un producto *con un* centro asimétrico, el producto será siempre una mezcla racémica. Por ejemplo, en la reacción del 1-buteno con HBr que está representada más arriba, se forman cantidades iguales de (*R*)-2-bromobutano y (*S*)-2-bromobutano. ¿Porqué pasa esto?

Los tres grupos unidos al carbono sp^2 del carbocatión intermedio que se forma cuando el H^+ se añade al alqueno, están en un mismo plano (Sección 1.10). Cuando el ion bromuro se aproxima al intermedio por encima de este plano, aparece un enantiómero; y cuando se aproxima por debajo, aparece el otro enantiómero. Como el ion bromuro tiene acceso por ambos lados del plano, se forman cantidades iguales de los enantiómeros *R* y *S* (Figura 6.3).

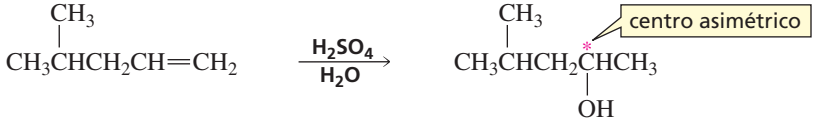


▲ Figura 6.3

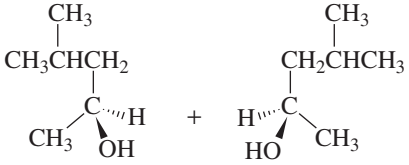
Como los productos de la reacción son enantiómeros, los estados de transición que conducen a los productos también son enantiómeros. Por tanto, los dos estados de transición tienen la misma estabilidad y, por ello, los dos productos se forman a la misma velocidad. El producto es una mezcla racémica.

La mezcla racémica aparece cuando se forma un producto con un centro asimétrico a partir de un reactivo sin centro asimétrico. Entonces, el producto de la siguiente reacción es una mezcla racémica.

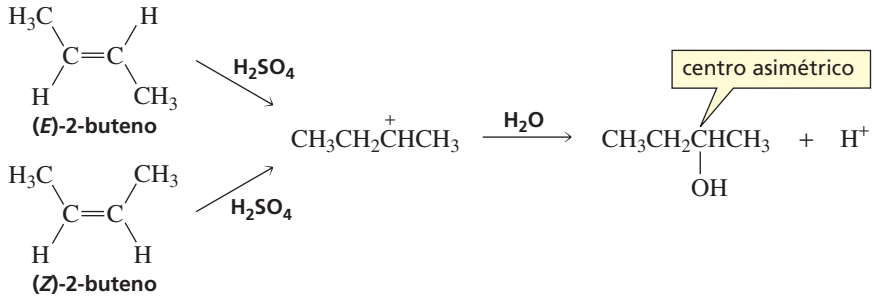
Cuando un reactivo sin centro asimétrico forma un producto con un centro asimétrico, el producto es siempre una mezcla racémica.



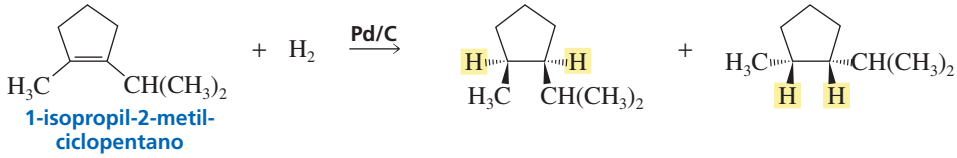
Los productos de la reacción tienen la siguiente configuración:



Obsérvese que se obtiene el mismo producto partiendo de los estereoisómeros *E* y *Z* del alqueno porque ambos forman el mismo carbocatión. Como en esta reacción se forma un nuevo centro asimétrico, el producto será una mezcla racémica.

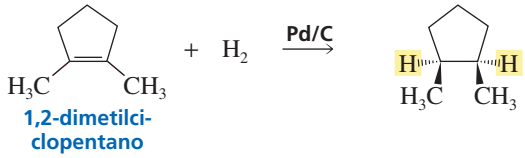


Se ha visto que en una reacción de hidrogenación catalítica, el alqueno se sitúa en la superficie del catalizador sobre el lugar donde se ha adsorbido el H_2 (Figura 5.3). Como resultado, los dos átomos de hidrógeno se adicionan del mismo lado del doble enlace. Por consiguiente, si el alqueno es cíclico, la adición de H_2 formará el estereoisómero *cis,* porque los dos hidrógenos se adicionan al mismo lado del doble enlace. Como los hidrógenos pueden aproximarse al doble enlace, bien por arriba o bien por debajo, se formarán los dos estereoisómeros. El producto es una mezcla racémica. Puede comprobarse que los dos productos son enantiómeros (imágenes especulares no superponibles) dando la vuelta a uno de ellos.



Obsérvese que en la reacción anterior, se forman dos centros asimétricos en el producto. Se ha visto que un compuesto con dos centros asimétricos puede tener hasta cuatro estereoisómeros (Sección 4.10). Esta reacción forma solo dos estereoisómeros porque ambos hidrógenos tienen que añadirse del mismo lado del doble enlace. Los otros dos estereoisómeros podrían obtenerse si los dos hidrógenos pudieran adicionarse a lados opuestos del doble enlace.

La siguiente reacción forma solo un estereoisómero. Los dos centros asimétricos en el producto están unidos a los mismos cuatro sustituyentes. Entonces, el producto es un compuesto meso. Recuérdese que un compuesto meso es superponible con su imagen especular (Sección 4.12), por lo que la reacción forma un solo estereoisómero.



ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Predicción de los estereoisómeros que se obtienen en las reacciones de adición de alquenos

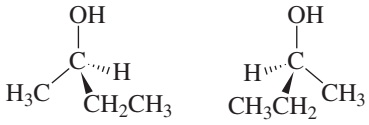
¿Qué estereoisómeros se obtienen en las siguientes reacciones?

a. 1-buteno + H_2O + H_2SO_4
b. ciclohexeno + HBr
c. (*E*)-3-metil-2-hexeno + H_2O + H_2SO_4
d. (*Z*)-3-metil-2-hexeno + H_2O + H_2SO_4

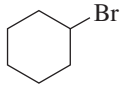
Debe empezarse por dibujar el producto sin tener en cuenta su configuración para comprobar si la reacción ha creado algún centro asimétrico. Después hay que determinar los posibles estereoisómeros de los productos. Solución para el apartado **a.**

a. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$

El producto tiene un centro asimétrico, por tanto, se formarán cantidades iguales de los enantiómeros *R* y *S*.

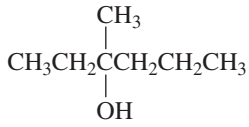


b.

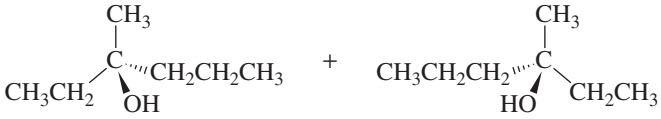


El producto no tiene centro asimétrico, por tanto, no hay estereoisómeros.

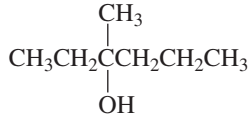
c.



El producto tiene un centro asimétrico, por tanto, se formarán cantidades iguales de los enantiómeros *R* y *S*.



d.



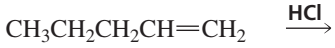
Se obtienen los mismos estereoisómeros que se forman en el apartado **c.** Recuérdese que los estereoisómeros *E* y *Z* forman el mismo producto porque forman el mismo carbocatión.

Ahora puede usarse la misma estrategia para resolver los problemas 13 y 14.

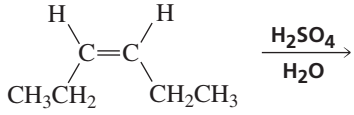
PROBLEMA 13

¿Qué estereoisómeros se obtienen en las siguientes reacciones?

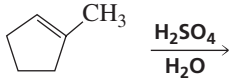
a.



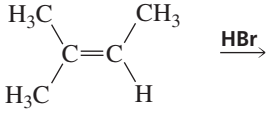
b.



c.



d.



PROBLEMA 14

¿Qué estereoisómeros se obtienen en las siguientes reacciones?

a. *trans*-2-buteno + HBr
b. (*Z*)-3-metil-2-penteno + HBr
c. 1,2-dimetilciclohexeno + H_2, Pd/C
d. *cis*-3-hexeno + HBr
e. *cis*-2-penteno + HBr
f. 1-etil-2-metilciclohexeno + H_2, Pd/C

6.7 ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES ENZIMÁTICAS

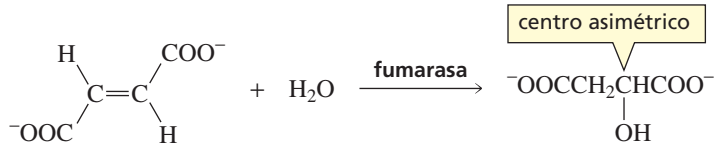
La química asociada a los organismos vivos se llama **bioquímica**. Cuando se estudia bioquímica, se estudian las estructuras y funciones de las moléculas que se encuentran en el mundo biológico, y las reacciones involucradas en la síntesis y degradación de

estas moléculas. Como los compuestos en los organismos vivos son compuestos orgánicos, no es raro que muchas de las reacciones de la química orgánica tengan lugar también en las células.

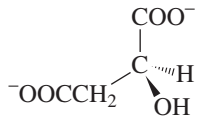
Las reacciones que ocurren en los sistemas biológicos están catalizadas por unas proteínas llamadas enzimas (Sección 5.11). Se ha visto que cuando un alqueno reacciona con reactivos como el HBr, o el H_2SO_4/H_2O y forma un producto con un centro asimétrico, el producto es la mezcla recémica. Pero cuando la reacción es catalizada por una enzima, solo se forma un estereoisómero.

Por ejemplo, la enzima fumarasa cataliza la adición de agua al fumarato para formar malato, un compuesto con un centro asimétrico.

Cuando una enzima cataliza una reacción donde se forma un producto con un centro asimétrico, se forma solamente un estereoisómero.

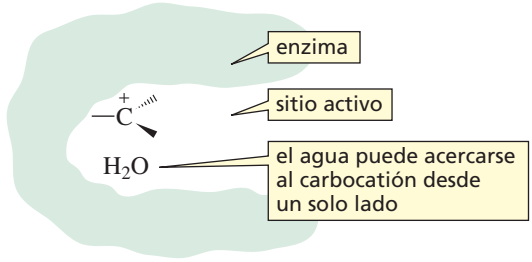


En la reacción se forma solamente (*S*)-malato; el enantiómero *R* no se forma.

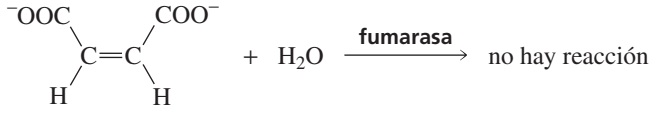


(*S*)-malato

En una reacción enzimática se forma solamente un estereoisómero porque el sitio activo de la enzima puede obligar a los reactivos a atacar solamente un lado del sustrato de la enzima.



También una enzima suele catalizar la reacción de sólo un estereoisómero. Por ejemplo, la fumarasa cataliza la adición de agua al fumarato (el isómero *trans*) pero no al maleato (el isómero *cis*).



Una enzima es capaz de diferenciar entre los dos estereoisómeros porque solamente uno de ellos tiene la estructura que le permite adaptarse al sitio activo de la enzima, donde la reacción tiene lugar (Sección 5.11).

6.8 LAS MOLÉCULAS BIOLÓGICAS PUEDEN DISTINGUIR LOS ENANTIÓMEROS

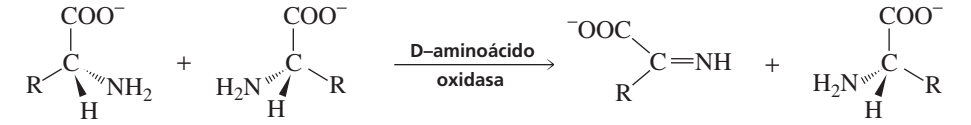
Las enzimas, como los receptores (Sección 4.13), pueden distinguir la diferencia entre enantiómeros porque las enzimas y los receptores son proteínas y las proteínas son moléculas quirales.

Enzimas

Un reactivo aquiral como el ion hidróxido, no puede distinguir entre dos enantiómeros. Por ese motivo reacciona con el (*R*)-2-bromobutano a la misma velocidad que reacciona con el (*S*)-2-bromobutano.

Como una enzima es *quiral*, no solo puede distinguir entre isómetos *cis-trans*, como el maleato y el fumarato (Sección 6.6), sino que también puede distinguir entre enantiómeros y catalizar solamente la reacción de uno de ellos.

Los químicos pueden utilizar esta habilidad de la enzima para distinguir entre enantiómeros para separarlos. Por ejemplo, la enzima D-aminoácido oxidasa cataliza solo la oxidación del enantiómero *R* y deja invariante al enantiómero *S*. El producto de la oxidación de la reacción enzimática se puede separar fácilmente del enantiómero no reaccionado porque son compuestos diferentes.



enantiómero *R* | enantiómero *S* | enantiómero *R* oxidado | enantiómero *S* no reaccionado

Un reactivo aquiral reacciona igual con ambos enantiómeros. Un calcetín, que es aquiral, vale para cualquier pie.

Un reactivo quiral reacciona de forma diferente con cada enantiómero. Un zapato, que es quiral, solo se ajusta a un pie.

Una enzima es capaz de diferenciar entre enantiómeros y entre isómeros *cis-trans*, porque su sitio activo es quiral. Además, la enzima se unirá solamente al estereoisómero cuyos sustituyentes estén en la posición correcta para interaccionar con los sutituyentes del sitio activo (Figura 4,8).

> *Como un guante de la mano derecha, que solo se adapta a la mano derecha, una enzima forma sólo un estereoisómero y reacciona solamente con un estereoisómero.*

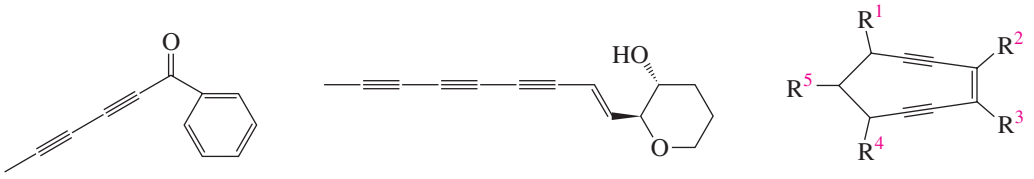
PROBLEMA 15♦

a. ¿Cuál será el producto de la reacción entre el fumarato y el H_2O, si se utiliza H_2SO_4 como catalizador, en lugar de fumarasa?

b. ¿Cuál será el producto de la reacción entre el maleato y el H_2O, si se utiliza H_2SO_4 como catalizador, en lugar de fumarasa?

6.9 INTRODUCCIÓN A LOS ALQUINOS

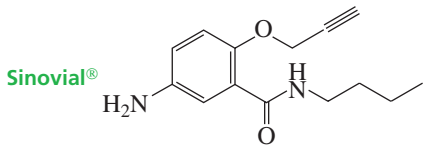
Un **alquino** es un hidrocarburo que contiene un triple enlace carbono-carbono. En la naturaleza hay muy pocos alquinos; un ejemplo es el capillín, que tiene actividad funguicida, y el ictiotereol, un convulsivo utilizado por algunos pueblos del Amazonas para envenenar sus flechas.

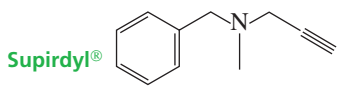


capillín funguicida | ictiotereol convulsivo | un enodiino un tipo de anticancerígeno

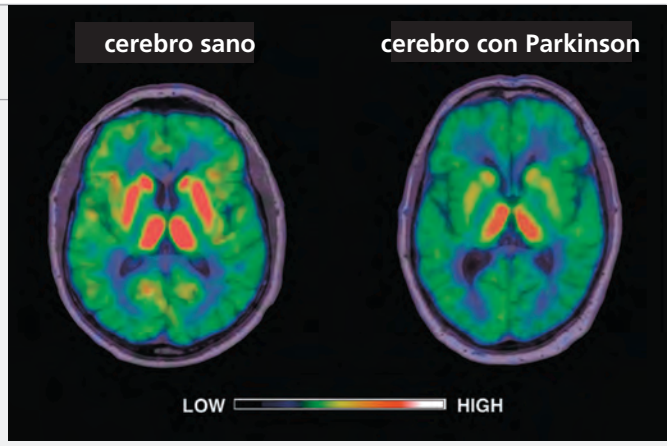
Un tipo de compuestos naturales llamado enodiinos tienen interesantes propiedades anticancerígenas, porque son capaces de unirse al ADN. (Se verá su actividad en el Capítulo 14, Problema 22.) Todos los enodiinos tienen un anillo de nueve o diez átomos que contiene dos triples enlaces y un doble enlace. Uno de los primeros enodiinos aprobados para uso clínico se ha utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Algunos otros están en ensayos clínicos (véase el comentario que aparece en esta misma sección).

Otros fármacos comercializados que contengan un grupo funcional alquino no se dan en la naturaleza: sólo existen porque los químicos han sido capaces de sintetizarlos. Sus nombres comerciales se ponen en verde y con mayúscula; solamente la compañía que posee la patente del producto puede usar el nombre comercial con fines comerciales.



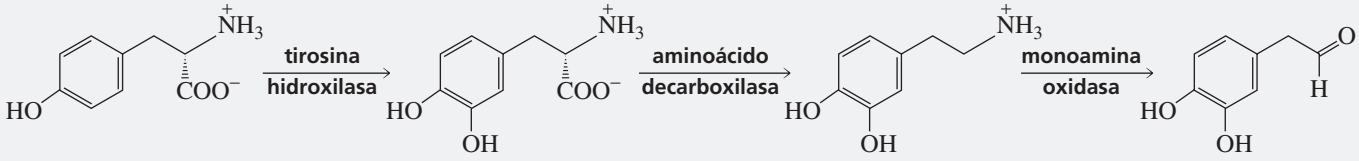


Alquinos sintéticos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson



La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa caracterizada por temblores. Se produce por una destrucción de células en la *substantia nigra*, una zona del mesencéfalo (cerebro medio) en forma de media luna. Estas son las células que liberan dopamina, un neurotransmisor que juega un papel importante en el movimiento, control muscular y equilibrio. Un neurotransmisor es un compuesto que utilizan las células cerebrales para comunicarse.

La dopamina se sintetiza a partir de la tirosina (uno de los 20 aminoácidos comunes; Sección 17.1). Idealmente, la enfermedad de Parkinson podría tratarse dando al paciente dopamina, pero la dopamina no es lo suficientemente polar para atravesar la barrera sangre-cerebro. Sin embargo, se utiliza L-DOPA, su inmediato precursor, pero deja de controlar los síntomas de la enfermedad después de algún tiempo.



tirosina — L-DOPA — dopamina

La dopamina es oxidada en el cuerpo por una enzima llamada monoamina oxidasa. Hay dos fármacos que contienen un grupo C≡CH, desarrollados para inhibir esta enzima, y prevenir la oxidación de la dopamina, y así aumentar su disponibilidad en el cerebro. Ambos fármacos tienen estructuras similares a la dopamina para ser capaces de unirse al sitio activo de la enzima. (Recuérdese que las enzimas reconocen a su substrato por la forma; Secciones 6.6 y 6.7.) Como estos fármacos forman enlaces covalentes con los grupos del sitio activo de la enzima, se quedan unidos permanentemente al sitio activo e impiden a la enzima unirse a la dopamina. Los pacientes con este tratamiento tienen que tomar L-DOPA, pero ahora este fámaco se puede tomar en periodos más largos y se pueden controlar los síntomas de la enfermedad durante mayores períodos de tiempo.

selegilina
Eldepryl®

rasagilina
Azilect®

La selegilina fue aprobada por la FDA, pero uno de los compuestos en los que se metaboliza tiene una estructura similar a la metanfetamina (la droga que en la calle se llama «speed»; página 141), y algunos pacientes tuvieron episodios psiquiátricos debido a esta droga y efectos cardiacos. Estos efectos secundarios no se han encontrado en los pacientes que toman rasagilina.

Obsérvese que el nombre de la mayor parte de las enzimas termina en «asa» precedido de una raíz relacionada con la reacción que la enzima cataliza. Es decir, la tirosina hidroxilasa coloca un grupo OH en la tirosina, la aminoácido decarboxilasa elimina un grupo carboxilo (COO^-) de un aminoácido (o de un compuesto similar a un aminoiácido, en este caso) y la monoamina oxidasa oxida una amina.

¿Por qué son tan caros los medicamentos?

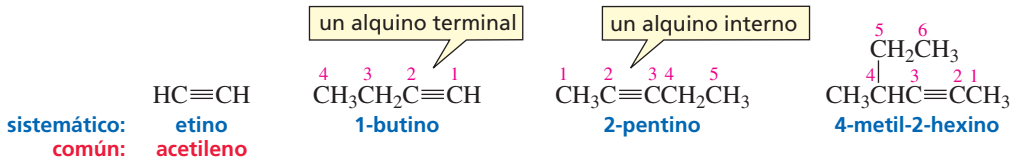
El coste medio de lanzar un medicamento al mercado es de 1.200 millones de dólares. El fabricante tiene que recuperar esta inversión rápidamente, porque la patente tiene que presentarse pronto para ser la primera en descubrir el fármaco. Aunque la patente dura 20 años, la incorporación del medicamento al mercado suele llevar una media de 12 años desde el descubrimiento inicial, por lo que la patente protege al descubridor una media de 8 años, y es ese el período que tiene el laboratorio para recuperar la inversión inicial y financiar la investigación de otras moléculas.

¿Por qué lleva tanto tiempo desarrollar un fármaco nuevo? Ante todo, la FDA (Food and Drugs Administration) tiene muy altos requerimientos antes de aprobar un determinado uso. Un factor importante para justificar el precio de los medicamentos es la baja proporción de éxitos de los proyectos, desde que se inicia la investigación hasta que se culmina con el medicamento en el mercado. De hecho, sólo 1 o 2 moléculas de cada 100 compuestos probados, llegan a ser un compuesto líder. Un compuesto líder o cabeza de serie, es un compuesto que promete ser un medicamento. De cada 100 modificaciones estructurales de un compuesto líder sólo uno es válido para seguir siendo estudiado. De cada 10.000 compuestos probados en animales solo 10 llegarán a ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos tienen tres fases. En la fase I se estudian su efectividad, seguridad, efectos secundarios y dosificación en una centena de voluntarios. En la fase II se estudia la efectividad, seguridad y efectos secundarios en una población de entre 100 y 500 voluntarios que reunan las condiciones que el medicamento trata; y la tercera fase, establece la efectividad y la dosificación adecuada del medicamento y registra las posibles reacciones adversas en varios miles de pacientes voluntarios. De cada 10 compuestos que entran en los ensayos clínicos, solamente uno satisface las exigencias crecientes para ser un medicamento comercial.

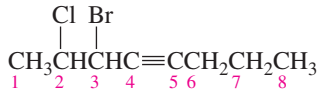
6.10 NOMENCLATURA DE LOS ALQUINOS

El nombre sistemático de un alquino se obtiene remplazando la terminación «ano» del alcano por la terminación «ino». De la misma forma que la nomenclatura de los alquenos, se numera la cadena principal que contenga el triple enlace carbono-carbono, en la dirección que dé al grupo funcional, el sufijo más pequeño posible (Sección 5.1). Si el triple enlace se encuentra al final de la cadena, el alquino se llama **alquino terminal**. Los alquinos con triples enlaces situados a lo largo de la cadena, son **alquinos internos**.

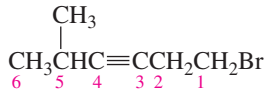


Acetileno es un nombre poco afortunado para un alquino, porque la terminación «eno» es característica de un doble enlace, en vez de un triple enlace.

Si al numerar los carbonos, se obtiene el mismo número en ambas direcciones, para el grupo funcional, el nombre sistemático correcto será el que adjudique el menor localizador al sustituyente. Si el compuesto tiene más de un sustituyente, los sustituyentes se ordenan por orden alfabético.



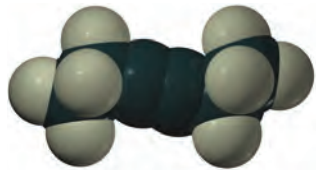
3-bromo-2-cloro-4-octino
no **6-bromo-7-cloro-4-octino**
porque 2 < 6



1-bromo-5-metil-3-hexino
no **6-bromo-2-metil-3-hexino**
porque 1 < 2

Un sustituyente recibe el número más bajo posible solo si no hay localizador para el grupo funcional, o si numerando los carbonos en ambas direcciones se obtiene el mismo localizador para el grupo funcional.

1-hexino
un alquino terminal

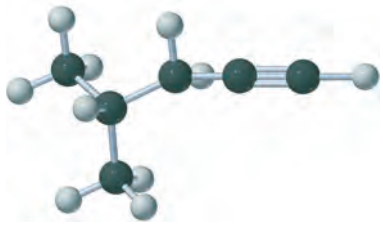


3-hexino
un alquino interno

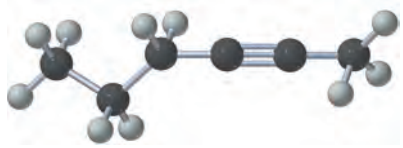
PROBLEMA 16♦

Nombre los siguientes:

a.

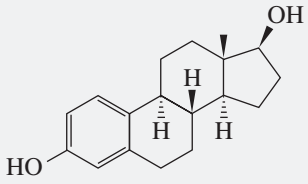


b.

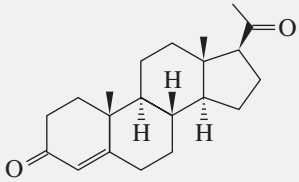


Alquinos sintéticos en el control de natalidad

El estradiol y la progesterona son las hormonas femeninas naturales. Por su esqueleto estructural se clasifican como esteroides (Sección 3.14). El estradiol es responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos; afecta a la forma corporal, la deposición de grasas, huesos y articulaciones. La progesterona es fundamental en el desarrollo del embarazo.

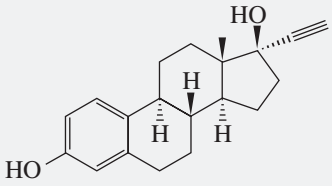


estradiol

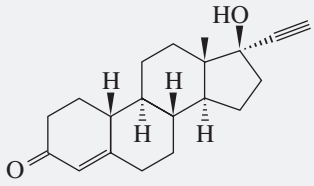


progesterona

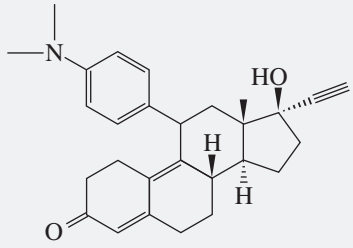
Los cuatro compuestos que se muestran a continuación son esteroides sintéticos que se utilizan en el control de la natalidad; cada uno de ellos contiene un grupo funcional alquino. La mayor parte de las píldoras contienen etinilestradiol (un compuesto similar al estradiol) y un compuesto estructuralmente similar a la progesterona (como la noretindrona). El etinilestradiol previene la ovulación, mientras la noretindrona dificulta la fijación del ovulo fertilizado a las paredes del útero.



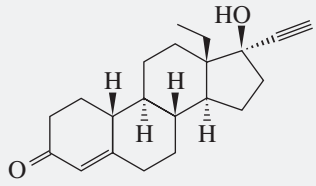
etinilestradiol



noretindrona
Aygestin®



mifepristona
RU-486
Mifegyne®



levonorgestrel
Norplant®

La mifepristona y el levonorgestrel son también esteroides sintéticos que contienen un grupo funcional alquino. La mifepristona, también conocida como RU-486, es inductora de abortos si se toma en las primeras etapas del embarazo. Su nombre viene de Roussel-Uclaf, la empresa farmaceútica francesa donde se sintetizó por primera vez, y de un número de serie del laboratorio. El levonorgestrel es una píldora contraceptiva de emergencia, que previene el embarazo si se toma unos pocos días después de la concepción (píldora del día después).

PROBLEMA 17♦

Dibuje la estructura de cada uno de los siguientes compuestos:

a. 1-cloro-3-hexino **b.** ciclooctino **c.** 4,4-dimetil-1-pentino

PROBLEMA 18

Dibuje las estructuras y los nombres de siete alquinos de fórmula molecular C_6H_{10}.

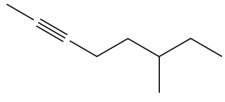
PROBLEMA 19♦

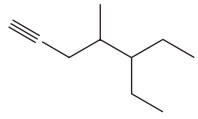
¿Cuál es el nombre de los siguientes compuestos?

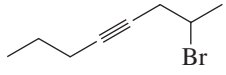
a. $BrCH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$ **b.** $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}H{-}C{\equiv}C{-}\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **c.** $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}C{\equiv}CH$

PROBLEMA 20♦

¿Cuál es el nombre de los siguientes compuestos?

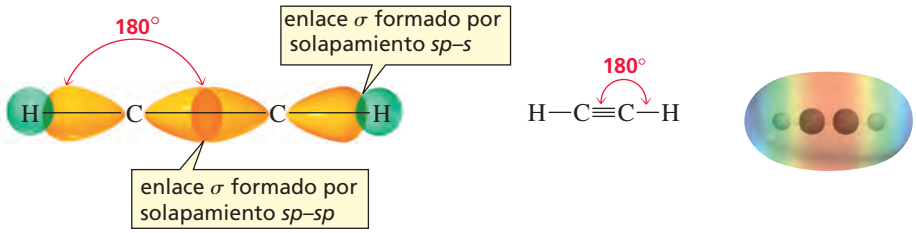
a. 

b. 

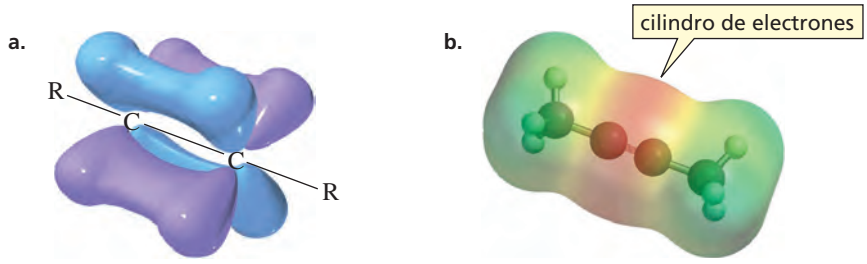
c. 

6.11 ESTRUCTURA DE LOS ALQUINOS

En la Sección 1.9 se ha visto la estructura del etino, donde cada carbono tiene hibridación *sp*. Como resultado, cada carbono tiene dos orbitales *sp* y dos orbitales *p*. Un orbital *sp* se solapa con el orbital *s* de un hidrógeno, y el otro se solapa con un orbital *sp* del otro carbono. (No se muestran los lóbulos pequeños de los orbitales híbridos). Como los dos orbitales *sp* se orientan para alejarse lo más posible uno de otro, para minimizar las repulsiones electrónicas, el etino es una molécula lineal con ángulos de enlace de 180°.



Hay otros alquinos con estructuras similares al etino. Recuérdese que el triple enlace se forma por el solapamiento de los dos orbitales *p* de un carbono con los orbitales *p* del otro, solapando en paralelo para formar dos enlaces π (Figura 6.4). El resultado final puede ser descrito como un cilindro de electrones alrededor de del enlace σ.



◀ Figura 6.4

(a) Cada uno de los dos enlaces π de un triple enlace está formado por el solapamiento lateral de un orbital *p* de un carbono con el orbital *p* paralelo del otro carbono contiguo.

(b) El mapa de potencial electrostático del 2-butino muestra el cilindro de electrones envolviendo al enlace σ.

Recuérdese también que el triple enlace carbono-carbono es más corto y fuerte que un doble enlace carbono-carbono, que a su vez es más corto y fuerte que un enlace simple carbono-carbono, y que un enlace π es más débil que un enlace σ (Sección 1.14).

Los grupos alquilo estabilizan los alquinos, de la misma manera que estabilizan los alquenos y los carbocationes (Sección 5.6 y 6.2, respectivamente). Por tanto, los alquinos internos son más estables que los alquinos terminales.

Un triple enlace se compone de un enlace σ y dos enlaces π.

PROBLEMA 21♦

¿Qué orbitales híbridos se utilizan para formar el enlace σ carbono-carbono entre los carbonos resaltados en color?

a. $CH_3CH{=}CHCH_3$ **d.** $CH_3C{\equiv}CCH_3$ **g.** $CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$

b. $CH_3CH{=}CHCH_3$ **e.** $CH_3C{\equiv}CCH_3$ **h.** $CH_3C{\equiv}CCH_2CH_3$

c. $CH_3CH{=}C{=}CH_2$ **f.** $CH_2{=}CHCH{=}CH_2$ **i.** $CH_2{=}CHC{\equiv}CH$

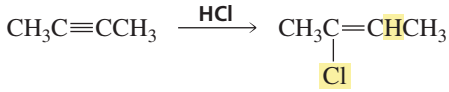
6.12 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS HIDROCARBUROS INSATURADOS

Todos los hidrocarburos: alcanos, alquenos y alquinos, tienen propiedades físicas similares. Todos son insolubles en agua y solubles en disolventes no polares (Sección 3.8). Son menos densos que el agua y, como otras series homólogas, tienen puntos de ebullición que aumentan cuando aumenta la masa molecular. Los alquinos son más lineales

que los alquenos, haciendo que los alquinos tengan interacciones de Van der Waals más fuertes y, también por ello, tienen puntos de ebullición más altos que los alquenos con el mismo número de átomos de carbono.

6.13 ADICIÓN DE UN HALOGENURO DE HIDRÓGENO A UN ALQUINO

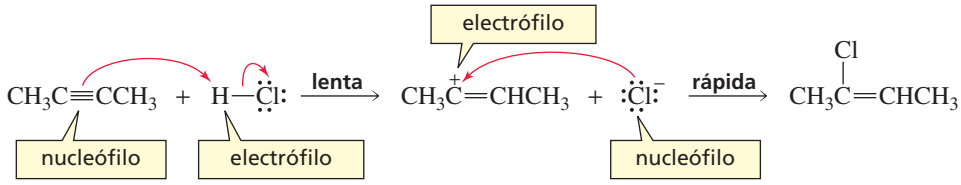
La nube de electrones que rodea completamente el enlace σ, hace de un alquino una molécula rica en electrones. Los alquinos son nucleófilos y reaccionan con electrófilos. Por tanto, los alquinos como los alquenos, sufren la *reacción de adición electrófila* debido a sus relativamente débiles enlaces π. Los mismos reactivos que se adicionan a los alquenos, se adicionan también a los alquinos. Por ejemplo, la adición de cloruro de hidrógeno a un alquino forma un alqueno clorado.



Además, el mecanismo de adición electrófila a un alquino, es similar al mecanismo de adición electrófila a un alqueno. Por ejemplo, compárese el mecanismo de adición de un halogenuro de hidrógeno a un alqueno mostrado en las Secciones 5.3 y 6.1 con el mecanismo de adición de un halogenuro de hidrógeno a un alquino que se muestra a continuación.

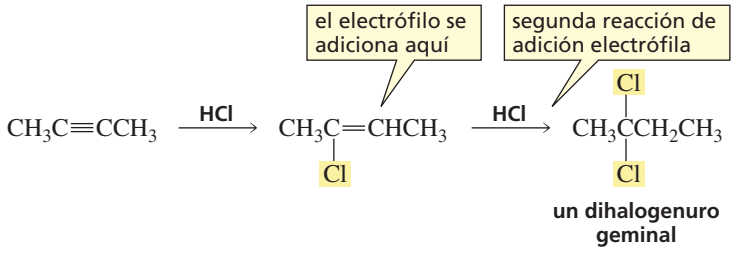
MECANISMO DE LA ADICIÓN DE UN HALOGENURO DE HIDRÓGENO A UN ALQUINO

Recuérdese que una punta de flecha con dos arpones indica el movimiento de dos electrones.

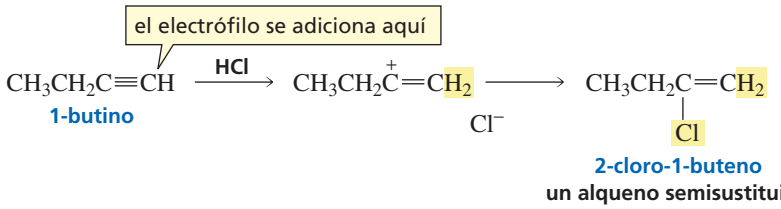


- El enlace π, relativamenre débil, se rompe porque los electrones se sienten atraídos por el protón electrófilo.
- El carbocatión intermedio, cargado positivamente, reacciona rápidamente con el ion cloruro, cargado negativamente.

Las reacciones de adición de alquinos tienen algo que no tienen los alquenos: como el producto de la adición de un reactivo electrófilo a un alquino es un alqueno, puede tener lugar una segunda reacción de adición electrófila si hay *exceso* de halogenuro de hidrógeno presente. En la segunda reacción de adición, el electrófilo (H^+) se adiciona al carbono sp^2 unido a más hidrógenos, como predice la regla que gobierna las reacciones de adición electrófila (Sección 6.3).

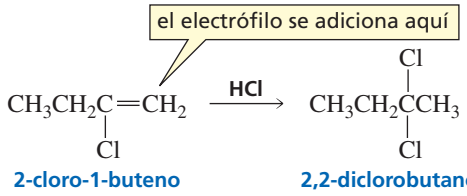


Si el alquino es un alquino *terminal*, el H^+ se adiciona al carbono *sp* unido al hidrógeno, porque el catión vinílico *secundario* que resulta es más estable que el catión vinílico *primario* que resultaría si el H^+ se adiciona al otro carbono *sp*. (Hay que recordar que los grupos alquilo estabilizan los átomos de carbono cargados positivamente, véase la Sección 6.2.)

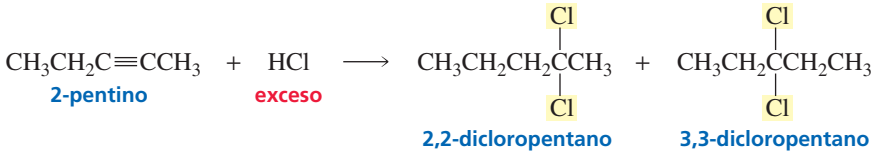


El electrófilo se adiciona al carbono *sp* que esté unido al hidrógeno.

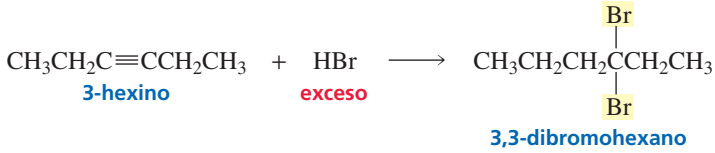
Si hay exceso de halogenuro de hidrógeno, tendrá lugar una segunda reacción de adición. De nuevo, el electrófilo (H^+) se adiciona al carbono sp^2 unido a más hidrógenos.



La adición de un halogenuro de hidrógeno a un alquino *interno* forma dos productos, porque la adición inicial del protón puede ocurrir con igual facilidad en los dos carbonos *sp*.



Obsérvese que si los dos alquilos unidos a ambos lados de los carbonos *sp* en el alquino interno son iguales, solo se obtiene un producto.



PROBLEMA 22♦

¿Cuál es el producto principal de cada una de las siguientes reacciones?

a. $HC{\equiv}CCH_3 \xrightarrow{HBr}$

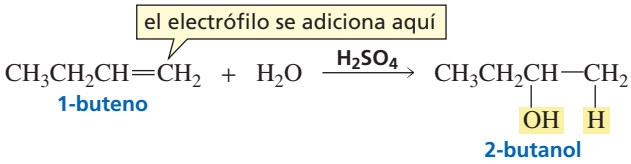
b. $HC{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[\text{de HBr}]{\text{exceso}}$

c. $CH_3C{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[\text{de HBr}]{\text{exceso}}$

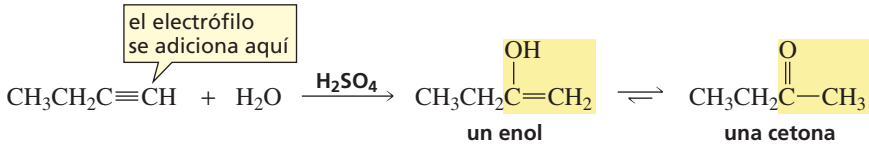
d. $CH_3C{\equiv}CCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{de HBr}]{\text{exceso}}$

6.14 ADICIÓN DE AGUA A UN ALQUINO

En la Sección 6.4 se ha visto que los alquenos pueden adicionar agua en una reacción con catálisis ácida. El producto de la adición electrófila es un alcohol.



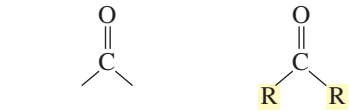
Los alquinos también pueden tener la misma reacción de adición de agua con catálisis ácida.



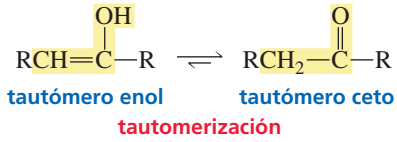
El producto inicial de la reacción es un *enol*. Un **enol** tiene un doble enlace carbono-carbono y un grupo OH unido a uno de los carbonos sp^2. (El sufijo «eno» indica doble enlace y el sufijo «ol» significa: alcohol; cuando los dos sufijos se juntan queda enol.)

La adición de agua a un alquino forma una cetona.

El enol inmediatamente se transpone en cetona; un compuesto con la estructura general que se muestra a continuación. Un carbono unido por un doble enlace a un oxígeno es un **grupo carbonilo**; una **cetona** es un compuesto formado por dos grupos alquilo unidos a un grupo carbonilo.

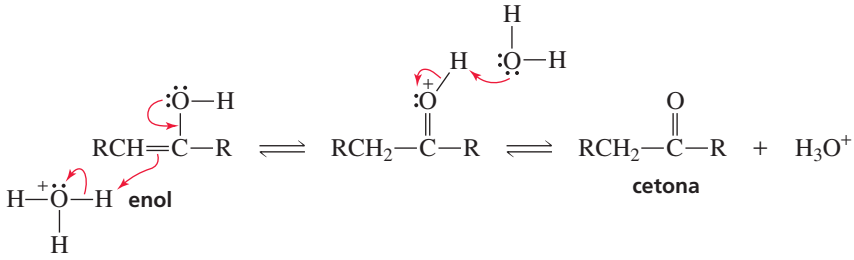


Una cetona y un enol difieren solo en la localización del doble enlace y un hidrógeno. Una cetona y su correspondiente enol son **tautómeros ceto-enólicos**. Los tautómeros son isómeros constitucionales que están en un equilibrio muy rápido. El tautómero ceto predomina en disolución porque es más estable que el tautómero enol. La interconversión de los tautómeros se llama **interconversión ceto-enólica o tautomerización**.



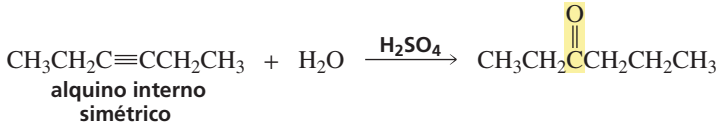
A continuación se muestra el mecanismo de la conversión de un enol en una cetona en medio ácido.

MECANISMO DE LA INTERCONVERSIÓN CETO-ENÓLICA CON CATÁLISIS ÁCIDA

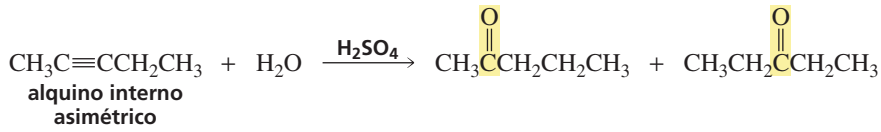


- Se forma un enlace π entre el carbono y el oxígeno y, simultáneamente, el enlace π entre los dos carbonos se rompe y el carbono toma un protón.
- El agua le quita el protón al grupo carbonolo protonado.

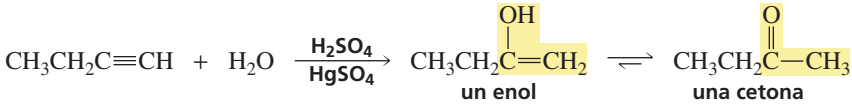
La adición de agua a un alquino interno simétrico forma una sola cetona como producto.



Pero si el alquino no es simétrico, se forman dos cetonas porque la adición inicial del protón puede ocurrir en cualquiera de los dos carbonos *sp*.



Los alquinos terminales son menos reactivos que los internos, con respecto a la adición de agua. La adición de agua a un alquino terminal ocurrirá si se añade ion mercurio(II) (Hg^{2+}) a la mezcla ácida. El ion mercurio(II) es un catalizador que aumenta la velocidad de la reacción de adición.

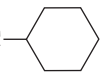


PROBLEMA 23♦

¿Qué cetonas se formarán en la hidratación en medio ácido del 3-heptino?

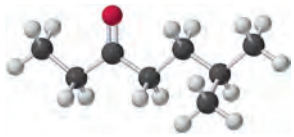
PROBLEMA 24♦

¿Qué alquino será el más adecuado para sintetizar cada una de las siguientes cetonas?

a. CH_3CCH_3 (O) **b.** $CH_3CH_2CCH_2CH_2CH_3$ (O) **c.** CH_3C(O)– 

PROBLEMA 25♦

Dibuje los tautómeros enol de la siguiente cetona.

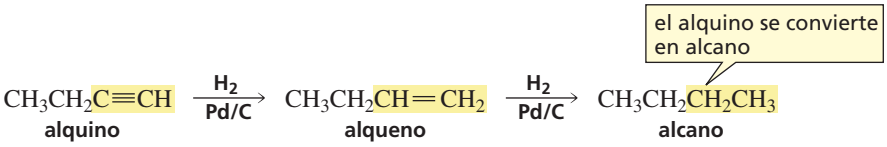


PROBLEMA 26♦

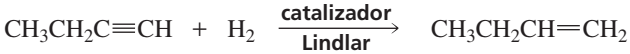
Dibuje todos los tautómeros enol de cada una de las cetonas del problema 24.

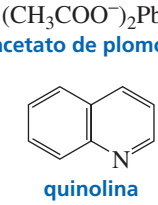
6.15 ADICIÓN DE HIDRÓGENO A UN ALQUINO

Los alquinos se pueden reducir por hidrogenación catalítica como los alquenos (Sección 5.6). El producto inicial de la reacción es un alqueno, pero es difícil parar la reacción en este punto por la fuerte tendencia del hidrógeno a adicionarse a los alquenos en presencia de este eficiente catalizador metálico. El producto final de la reacción es el alcano.



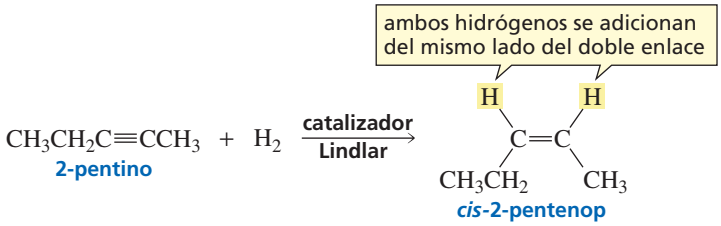
La reacción se puede parar en el alqueno usando un catalizador metálico «envenenado» (parcialmente desactivado). El más frecuente es el catalizador de Lindlar (Figura 6.5).





▲ Figura 6.5
El catalizador de Lindlar se prepara precipitando paladio sobre carbonato de calcio y tratándolo con acetato de plomo(II) y quinolina. Este tratamiento modifica la superficie del paladio, haciéndola más efectiva para catalizar la adición de hidrógeno a un triple enlace que a un doble enlace.

Como el alquino se posa sobre la superficie del catalizador metálico y el hidrógeno se encuentra también sobre la superficie del catalizador, ambos hidrógenos se adicionan del mismo lado del doble enlace (Figura 5.3). Por consiguiente, la adición de hidrógeno a un alquino interno forma un *alqueno cis*.



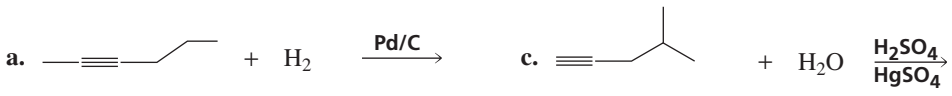
PROBLEMA 27♦

¿Qué alquino será el más adecuado para sintetizar los siguientes compuestos?

a. pentano **b.** *cis*-2-buteno **c.** 1-hexeno

PROBLEMA 28

¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?



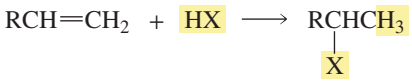
CONCEPTOS A RECORDAR

- Los **alquenos** dan **reacciones de adición electrófilas**. Estas reacciones empiezan con la adición de un electrófilo a un carbono sp^2 unido al mayor número de hidrógenos, y termina con la adición de un nucleófilo al otro carbono sp^2.
- Las flechas curvas apuntan siempre desde el donante de electrones hacia el aceptor de electrones.
- La adición de halogenuros de hidrógeno, de agua y alcoholes con catálisis ácida, forma **carbocationes intermedios**.
- Los **carbocationes terciarios** son más estables que los **carbocationes secundarios,** y estos más estables que los **carbocationes primarios.**
- El carbocatión más estable es el que se forma más rápidamente.
- Un carbocatión se puede reordenar (transponer) si de la transposición sale un carbocatión más estable.
- La **regioselectividad** es la formación preferencial de un **isómero constitucional** frente a otro.
- Cuando un reactivo sin centro asimétrico forma un producto con centro asimétrico, el producto será una mezcla racémica.
- Un **alquino** es un hidrocarburo con un triple enlace carbono-carbono. El sufijo del grupo funcional alquino es «ino».
- Cuando una enzima cataliza una reacción en la que se forma un producto con un centro asimétrico, solo se forma un estereoisómero.
- Un **alquino terminal** tiene el triple enlace al final de la cadena; un **alquino interno** tiene el triple enlace localizado en cualquier otro punto de la cadena.
- Los alquinos dan reacciones de adición electrófilas. Los mismos reactivos que se adicionan a los alquenos, se adicionan a los alquinos.
- Si hay exceso de reactivo, los alquinos sufren una segunda reacción de adición con halogenuro de hidrógeno, porque el producto de la primera reacción es un alqueno.
- El producto de la reacción de un alquino con agua en medio ácido es un **enol**, que inmediatamente se transpone en cetona. Los alquinos terminales requieren un catalizador de ion mercurio(II).
- Las cetonas y enoles se llaman **tautómeros ceto-enólicos**; que difieren en la localización del doble enlace y un hidrógeno. En el equilibrio, predomina el tautómero ceto.
- La interconversión de los tautómeros se llama **tautomerización** o **interconversión ceto-enólica**.
- La hidrogenación catalítica de un alquino forma un alcano.
- La hidrogenación catalítica con catalizador de Lindlar, convierte un alquino interno en un *alqueno cis*.

RESUMEN DE REACCIONES

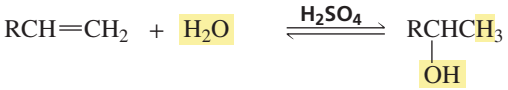
Cuando se repasan las reacciones de adición electrófila de alquenos y alquinos, hay que recordar que la primera etapa de cada una de ellas es la adición de un electrófilo a un carbono sp^2 (o sp) unido al mayor número de hidrógenos.

1. La adición de un halogenuro de hidrógeno a un alqueno: H^+ es el electrófilo; el ion halogenuro es el nucleófilo (Sección 6.1 y 6.4). El mecanismo se encuentra en la página 184.

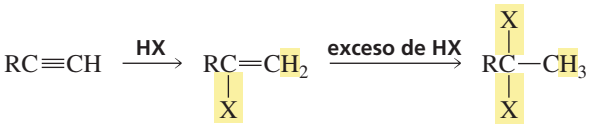


HX = HF, HCl, HBr, HI

2. La adición de agua a un alqueno con catálisis ácida: H^+ es el electrófilo; el agua es el nucleófilo (Sección 6.5). El mecanismo se encuentra en la página 193.

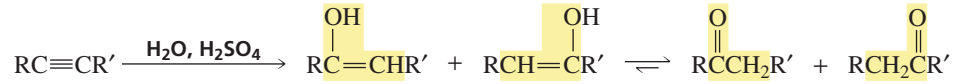


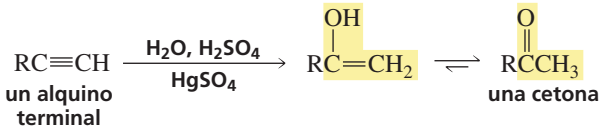
3. La adición de un halogenuro de hidrógeno a un alquino: H^+ es el electrófilo; el ion halogenuro es el nucleófilo (Sección 6.13). El mecanismo se encuentra en la página 204.



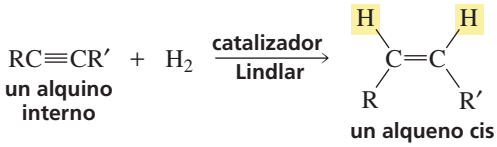
HX = HF, HCl, HBr, HI

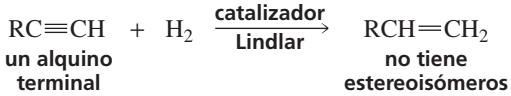
4. La adición de agua a un alquino con catálisis ácida: H^+ es el electrófilo; el agua es el nucleófilo (Sección 6.14). El mecanismo de la conversión de enol en cetona con catálisis ácida, se encuentra en la página 206.





5. La adición de hidrógeno a los alquinos (Sección 6.15).



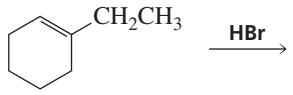


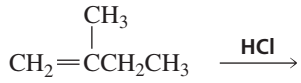
PROBLEMAS

29. Identifique el electrófilo y el nucleófilo en cada una de las siguientes etapas de reacción y dibuje las flechas curvas que ilustran el proceso de rotura y formación de enlaces.

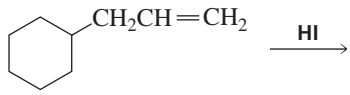
a. $CH_3\overset{+}{C}HCH_3 + :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}:^- \longrightarrow CH_3\underset{\underset{:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}:}{|}}{C}HCH_3$ **b.** $CH_3CH{=}CH_2 + H{-}Br \longrightarrow CH_3\overset{+}{C}H{-}CH_3 + Br^-$

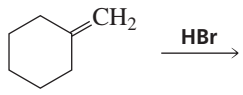
30. ¿Cuál es el producto principal en cada una de las siguientes reacciones?

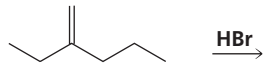
a. 

b. 

c. $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4}$

d. 

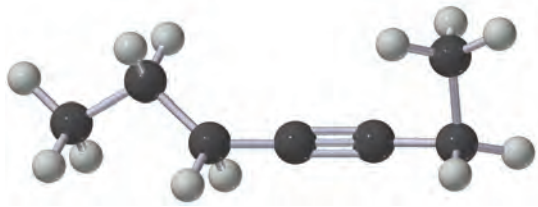
e. 

f. 

31. ¿Cuál es el producto principal de la reacción entre el 2-metil-2-buteno con cada uno de los siguientes reactivos?

a. HBr **b.** HI **c.** H_2/Pd **d.** $H_2O + H_2SO_4$

32. ¿Qué cetonas se obtendrán cuando el siguiente alquino sufra una reacción de adición de agua con catálisis ácida?



33. ¿Cuál es el nombre sistemático de cada compuesto?

a. $CH_3C{\equiv}CCH_2\underset{\underset{Br}{|}}{C}HCH_3$ **b.** $CH_3C{\equiv}CCH_2\underset{\underset{CH_2CH_2CH_3}{|}}{C}HCH_3$ **c.** $CH_3C{\equiv}CCH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}CH_3$ **d.** $CH_3\underset{\underset{Cl}{|}}{C}HCH_2C{\equiv}C\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HCH_3$

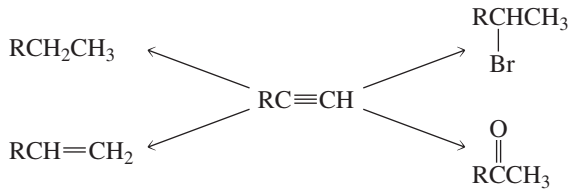
34. ¿Cuál es el producto principal que se obtiene en la reacción de cada uno de los siguientes compuestos con un exceso de HCl?

a. $CH_3CH_2C{\equiv}CH$ **b.** $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$ **c.** $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$

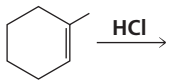
35. Dibuje las estructuras de los siguientes compuestos:

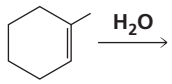
a. 2-hexino **b.** 5-etil-3-octino **c.** 1-bromo-1-pentino **d.** 5,6-dimetil-2-heptino

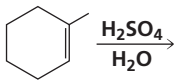
36. ¿Qué reactivos deben usarse para realizar las siguientes síntesis?

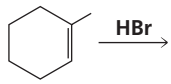


37. ¿Cuál es el producto principal en cada una de las siguientes reacciones?

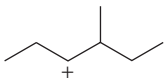
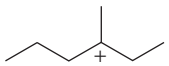
a. 

b. 

c. 

d. 

38. ¿Cuál es más estable?

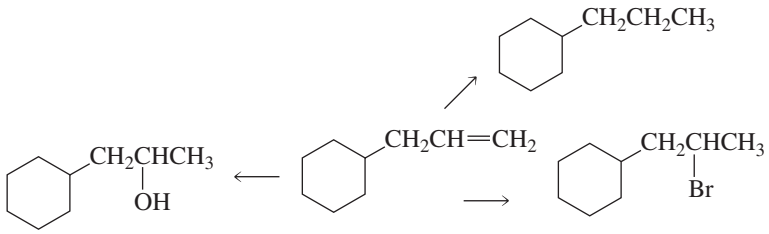
a. $CH_3C^{+}(CH_3)CH_3$ o $CH_3CH^{+}CH_2CH_3$ **b.** $CH_3CH^{+}CH_3$ o $CH_3CH^{+}CH_2Cl$ **c.**  o 

39. Un estudiante escribió los nombres sistemáticos de algunos compuestos ¿Cuántos son correctos? Corrija los erróneos.

a. 4-etil-2-pentino **b.** 1-bromo-4-heptino **c.** 2-metil-3-hexino **d.** 3-pentino

40. Dibuje las estructuras e indique los nombres comunes y sistemáticos de los alquinos de fórmula molecular C_7H_{12}. (Hay 14.)

41. ¿Qué reactivos se deben usar para realizar las siguientes síntesis?

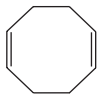
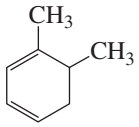
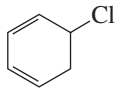
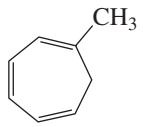


42. ¿Cuál será el producto principal de la reacción de 1 mol de propino con cada uno de los siguientes reactivos?

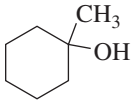
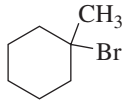
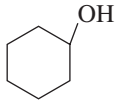
a. HBr (1 mol)
b. HBr (2 mol)
c. H_2SO_4 acuoso, $HgSO_4$
d. H_2 en exceso, Pd/C
e. H_2 /catalizador de Lindlar
f. $NaNH_2$

43. Responda al problema 42 utilizando 2-butino como reactivo de partida, en lugar de propino.

44. ¿Cuál es el nombre sistemático de cada compuesto?

a.  **b.**  **c.**  **d.** 

45. Diga cómo puede sintetizarse cada uno de los siguientes compuestos, a partir de un alqueno.

a. $CH_3CH(CH_3)OH$ **b.**  **c.**  **d.** 

46. Dibuje el producto o productos que deben obtenerse en la reacción del *cis*-2-buteno y del *trans*-2-buteno con cada uno de los siguientes reactivos. Si un producto puede existir como estereoisómeros, diga qué estereoisómero se forma.

a. HCl b. H_2 + Pd/C c. $H_2O + H_2SO_4$

47. ¿Cuál de las siguientes parejas son tautómeros ceto-enólicos?

A $CH_3CH_2CH{=}CHCH_2OH$ y $CH_3CH_2CH_2CH_2C(=O)H$

B $CH_3CH(OH)CH_3$ y $CH_3C(=O)CH_3$

C $CH_3CH_2CH{=}CHOH$ y $CH_3CH_2CH_2C(=O)H$

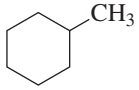
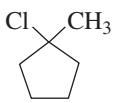
D $CH_3CH_2CH_2CH{=}CHOH$ y $CH_3CH_2CH_2C(=O)CH_3$

B $CH_3CH_2CH_2C(OH){=}CH_2$ y $CH_3CH_2CH_2C(=O)CH_3$

48. ¿Cuántos de los siguientes nombres son correctos? Corríja los erróneos.

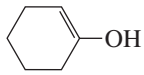
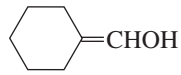
a. 4-heptino **b.** 2-etil-3-hexino **c.** 4-cloro-2-pentino **d.** 2,3-dimetil-5-octino **e.** 4,4-dimetil-2-pentino **f.** 2,5-dimetil-3-hexino

49. Usando cualquier alquino y cualquier reactivo, ¿cómo se prepararían los siguientes compuestos?

a. **b.**  **c.** 

50. **a.** Identifique dos alquenos que reaccionen con HBr para formar 1-bromo-1-metilciclohexano
b. Si se sustituye el HBr por DBr (D es el isótopo del H, y el D^+ reacciona igual que el H^+), ¿se formarían los mismos halogenuros de alquilo a partir de ambos alquenos?

51. Dibuje los tautómeros ceto de cada uno de los siguientes:

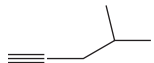
a. $CH_3CH{=}C(OH)CH_3$ **b.** $CH_3CH_2CH_2C(OH){=}CH_2$ **c.**  **d.** 

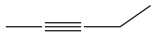
52. **a.** Propóngase un mecanismo para la siguiente reacción (muestre todas las flechas curvas):

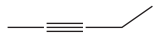
$$CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CH_3OH \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3CH_2CH(OCH_3)CH_3$$

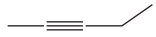
b. ¿Qué etapa es la determinante de la velocidad?
c. ¿Cuál es el electrófilo en la primera etapa?
d. ¿Cuál es el nucleófilo en la primera etapa?
e. ¿Cuál es el electrófilo en la segunda etapa?
d. ¿Cuál es el nucleófilo en la segunda etapa?

53. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

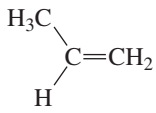
a.  + H_2O $\xrightarrow[HgSO_4]{H_2SO_4}$

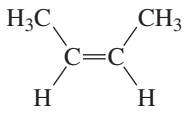
b.  + H_2O $\xrightarrow{H_2SO_4}$

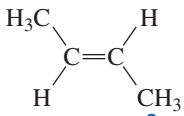
c.  + H_2 $\xrightarrow{Pd/C}$

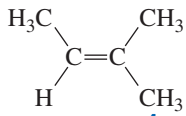
d.  + H_2 $\xrightarrow[Lindlar]{catalizador}$

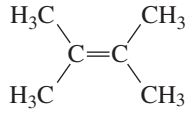
54. A continuación se muestran las constantes de velocidad de segundo orden (en $M^{-1}\ s^{-1}$) de la reacción de hidratación, catalizada por ácido, a 25°C, de los siguientes alquenos:


$4{,}95 \times 10^{-8}$


$8{,}32 \times 10^{-8}$


$3{,}51 \times 10^{-8}$


$2{,}15 \times 10^{-4}$

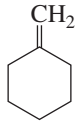

$3{,}42 \times 10^{-4}$

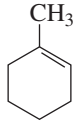
a. Calcule las velocidades relativas de hidratación de los alquenos (Ayuda: hay que dividir cada constante de velocidad por la constante de velocidad más pequeña de la serie: $3{,}51 \times 10^{-8}$).
b. ¿Porqué el (*Z*)-2-buteno reacciona más rápido que el (*E*)-2-buteno?
c. ¿Porqué el 2-metil-2-buteno reacciona más rápido que el (*Z*)-2-buteno?
d. ¿Porqué el 2,3-dimetil-2-buteno reacciona más rápido que el 2-metil-2-buteno?

55. ¿Cuál es el producto principal en la reacción con HBr de cada uno de los siguientes?

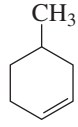
a. $CH_3CH(CH_3)CH{=}CH_2$

b. $CH_3CH(CH_3)CH_2CH{=}CH_2$

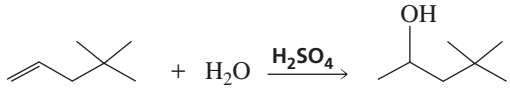
c. 

d. 

e. $CH_2{=}CHC(CH_3)(CH_3)CH_3$

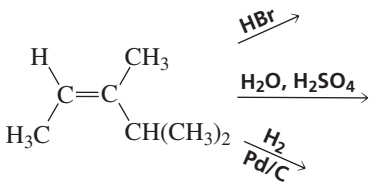
f. 

56. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



57. **a.** ¿Qué producto se obtiene en la reacción del HCl con 1-buteno? ¿y con 2-buteno?
b. ¿Cuál de las dos reacciones tiene mayor energía Gibbs de activación?
c. ¿Qué compuesto reacciona más rápidamente con HCl: el (*Z*)-2-buteno o el (*E*)-2-buteno?

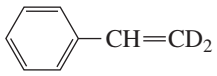
58. Dibuje los productos de las siguientes reacciones, mostrando los estereoisómeros que se formen:



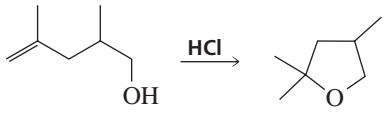
59. Un estudiante iba a trabajar con los productos de la reacción del HI con 3,3,3-trifluoropropeno cuando se dió cuenta de que se habían caído las etiquetas de los frascos y no podía saber qué etiqueta pertenecía a cada frasco. Un compañero le recordó la regla que dice: el electrófilo se adiciona al carbono *sp* unido al mayor número de hidrógenos. Es decir, debería etiquetar el frasco que contiene más cantidad de producto, como 1,1,1-trifluoro-2-yodopropano y el frasco con menos producto como 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano. ¿Debe seguir el consejo de su amigo?

60. ¿Qué compuesto podría esperarse que se hidrate más rápidamente?

61. Cuando el siguiente compuesto se hidrata en presencia de ácido, se observa que el alqueno no reaccionado ha retenido los átomos de deuterio. ¿Qué nos dice esto sobre el mecanismo de la hidratación?

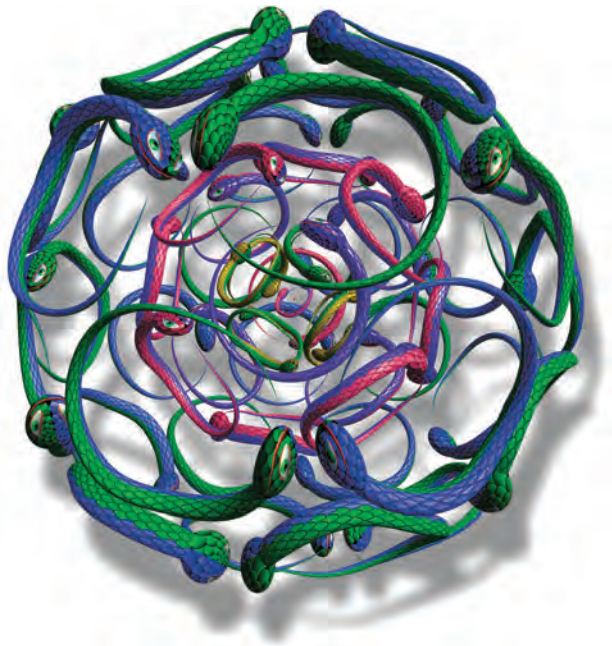


62. Propóngase un mecanismo razonable para la siguiente reacción:



7

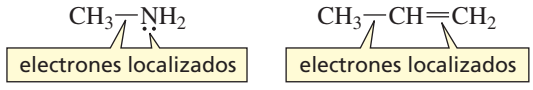
Electrones deslocalizados y su efecto en la estabilidad, pK_a, y productos de reacción • La aromaticidad y reacciones de benceno



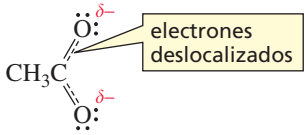
El sueño de Kekulé (véase página 217)

Los electrones deslocalizados juegan un papel tan importante en la química orgánica que estarán presentes en el resto de los capítulos de este libro. En este capítulo se mostrará su representación, después se verá cómo afectan a cosas tan familiares como los valores de pK_a, la estabilidad de los carbocationes y los productos formados en las reacciones de adición electrófila.

Los electrones que están restringidos a una determinada región del espacio se llaman **electrones localizados**. Los electrones localizados pertenecen a un solo átomo, o están compartidos entre dos átomos.



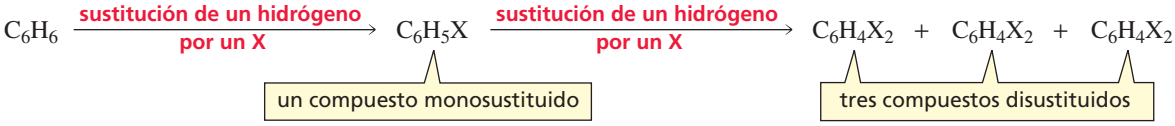
Muchos compuestos orgánicos tienen electrones deslocalizados. Los **electrones deslocalizados** son compartidos por tres o más átomos. En la Sección 2.8 se introdujo el concepto con el enlace π del grupo COO^-, cuyos electrones se comparten entre tres átomos (un carbono y dos oxígenos). Las líneas discontinuas de la estructura indican que los dos electrones están deslocalizados entre tres átomos.



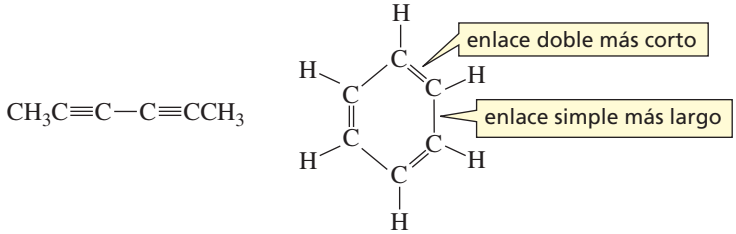
En este capítulo se aprenderá a reconocer los compuestos que tienen electrones deslocalizados, así como a dibujar las estructuras que representan la distribución electrónica en moléculas con electrones deslocalizados. Se introducirán también algunas de las características especiales de los compuestos con electrones deslocalizados y se comprenderán algunos de los efectos de largo alcance que los electrones deslocalizados tienen sobre las reacciones y propiedades de los compuestos orgánicos. El punto de partida será el benceno, un compuesto cuya estructura es ideal para ilustrar el concepto de electrones deslocalizados.

7.1 LOS ELECTRONES DESLOCALIZADOS EXPLICAN LA ESTRUCTURA DEL BENCENO

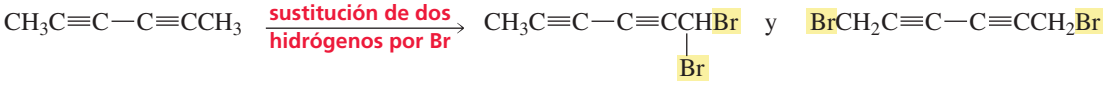
Cuando no se conocía la existencia de electrones deslocalizados, la estructura del benceno era un verdadero enigma. Se conocía su fórmula molecular, C_6H_6, que era un compuesto inusualmente estable y que no daba las reacciones de adición características de los alquenos (Sección 6.0). También supieron que cuando se sustituía uno de los hidrógenos por otro átomo, solo se obtenía *un* producto y que si en el producto se hacía una segunda sustitución, se obtenían tres productos distintos.



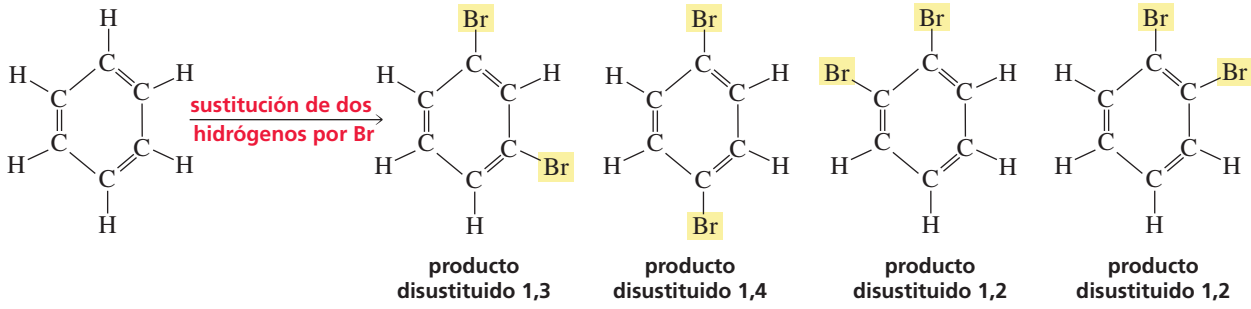
¿Qué tipo de estructura se puede predecir para el benceno, sabiendo solo lo que se sabía entonces? Como solo se obtiene un único producto, sea cual sea el hidrógeno que se sustituye por otro átomo, todos los hidrógeno del benceno deben de ser idénticos. La fórmula molecular (C_6H_6) dice que el benceno tiene ocho hidrógenos menos que un alcano acíclico con seis carbonos ($C_nH_{2n+2} = C_6H_{14}$). Cada anillo o enlace π le resta dos hidrógenos al alcano acíclico por lo que, el número total de anillos o enlaces π del benceno debe ser cuatro. Hay dos estructuras con fórmula molecular C_6H_6 y seis hidrógenos idénticos, que son:



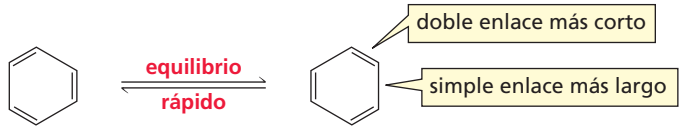
Ninguna de estas estructuras es consistente, con la observación de que se obtienen tres compuestos diferentes en la segunda sustitución de un hidrógeno por otro átomo. La estructura lineal conduce a dos únicos derivados disustituidos.



La estructura cíclica con dobles y simples enlaces alternados conduce a cuatro productos disustituidos: producto disustituido 1,3 ; producto disustituido 1,4; y dos productos disustituidos 1,2; porque los dos sustituyentes pueden estar separados por un simple enlace o por un doble enlace más corto que el simple.

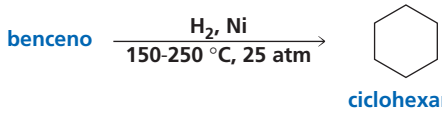


En 1865, el químico alemán Friedrich Kekulé sugirió una posible solución al dilema. Propuso que el benceno no era un solo compuesto, sino una mezcla de dos en un repentino equilibrio:



La propuesta de Kekulé explicaba por qué solo se obtenían tres productos disustituidos. Según Kekulé eran, en realidad, cuatro productos disustituidos, pero los dos productos disustituidos 1,2 se interconvertían demasiado rápidamente para ser identificados y separados uno de otro.

En 1901 se confirmó que el benceno tenía seis carbonos en un anillo, cuando se descubrió que con un catalizador para hidrogenar el benceno, producía ciclohexano.



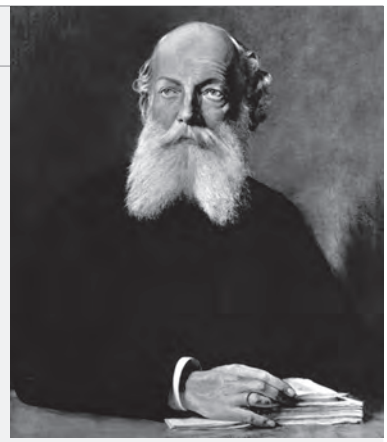
La controversia sobre la estructura del benceno continuó hasta 1930, cuando las técnicas de difracción de rayos X y difracción de electrones produjeron un sorprendente resultado: se demostró que *el benceno es una molécula plana y que los seis enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud*. La longitud de enlace carbono-carbono en el benceno es 1,39 Å, que es un poco menor que la longitud de un enlace simple carbono-carbono (1,54 Å), pero mayor que la longitud de un doble enlace (1,33 Å). En otras palabras, el benceno no tiene enlaces simples y dobles alternados.

Si en el benceno, todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud, deben tener también el mismo número de electrones entre los carbonos. Pero esto solo puede ser cierto si los electrones π están deslocalizados en el anillo, en lugar de estar cada par de electrones localizados entre dos carbonos. Para entender el concepto de electrones deslocalizados, hay que estudiar el enlace del benceno.

El sueño de Kekulé

Friedrich August Kekulé von Stradonitz (1829-1896) nació en Alemania, empezó a estudiar arquitectura en la Universidad de Giessen, pero tras asistir a una clase de química, se cambió a química. Fue profesor de química en la Universidad de Heidelberg y en la Universidad de Gante, Bélgica, y posteriormente en la Universidad de Bonn. En 1890, con motivo del 25 aniversario de su primera publicación sobre la estructura cíclica del benceno, dio una extemporánea conferencia en la que clamaba que había llegado a las estructuras como resultado de un sueño frente a la chimenea, mientras trabajaba en un libro de texto. Había soñado con cadenas de átomos de carbono zigzagueando y serpenteando, y de repente, la cabeza de una serpiente mordía su propia cola formando un anillo giratorio (véase la página 214).

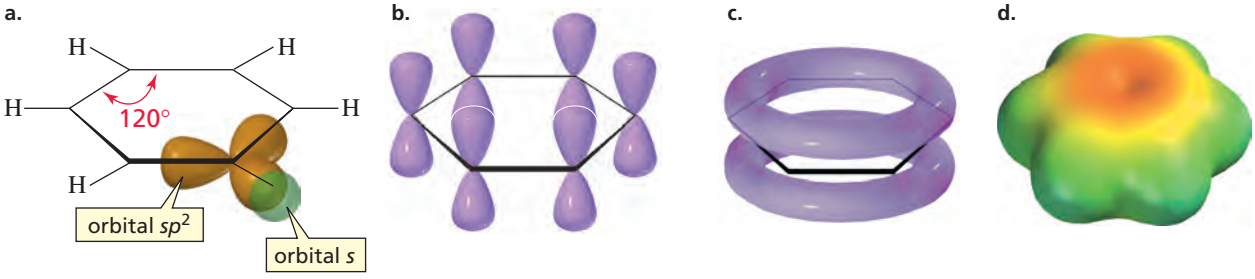
El emperador Guillermo II de Alemania le otorgó un título de nobleza en 1895 que le permitió añadir el «von Stradonitz» a su nombre. Los discípulos de Kekulé recibieron tres de los cinco primeros premios Nobel en química.



Friedrich August Kekulé von Stradonitz

7.2 LOS ENLACES DEL BENCENO

Cada uno de los seis carbonos del benceno tiene hibridación sp^2. Un carbono sp^2 tiene ángulos de enlace de 120°, que son exactamente los ángulos de un hexágono. Por ello, la molécula de benceno es plana (Figura 7.1a). Como la molécula es plana, los seis orbitales p son paralelos (Figura 7.1b) y están lo suficientemente próximos para solaparse con el orbital p del carbono contiguo, a un lado y al otro (Figura 7.1c).



▲ Figura 7.1

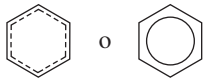
(a) Cada carbono del benceno utiliza dos orbitales sp^2 para unirse a otros dos carbonos, y el tercer orbital sp^2 se solapa con el orbital s de un hidrógeno.

(b) Cada carbono tiene un orbital p en ángulo recto con los orbitales sp^2. Los orbitales p paralelos están lo suficientemente próximos para solapar lateralmente entre ellos, de forma que cada orbital p solapa con el orbital p de ambos carbonos contiguos.

(c) El solapamiento de los orbitales p forma una nube de electrones continua, en forma de rosquilla por encima del plano del anillo de benceno, y otra nube de electrones similar por debajo.

(d) El mapa de potencial electrostático muestra que todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma densidad electrónica.

Cada uno de los seis electrones π del benceno no está localizado, ni en el átomo de carbono, ni en el enlace entre dos carbonos (como en los alquenos). Por el contrario, cada electrón π está compartido entre los seis carbonos. Es decir, los seis electrones π están deslocalizados; se pueden mover libremente dentro de las nubes en forma de rosquilla por encima y por debajo del plano definido por los seis carbonos (Figura 7.1c y d). El benceno se suele dibujar como un hexágono con líneas discontinuas o un círculo que simboliza los seis electrones π deslocalizados.



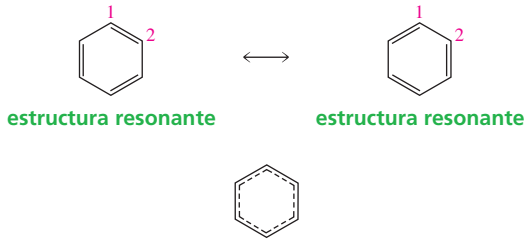
Este tipo de representación deja claro que no hay dobles enlaces en el benceno. La estructura de Kekulé fue muy próxima a la estructura correcta. La estructura real del benceno es la estructura de Kekulé con los electrones deslocalizados.

7.3 ESTRUCTURAS RESONANTES E HÍBRIDOS DE RESONANCIA

Una desventaja de usar líneas discontinuas (o un círculo) para representar los electrones deslocalizados es que no se sabe cuántos electrones π se están representando. Por ejemplo, las líneas discontinuas dentro del hexágono indican que los electrones π están compartidos por igual por los seis carbonos y que todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma distancia de enlace, pero no dice cuántos electrones π hay en el anillo. Por esta razón, los químicos prefieren que se muestren los electrones como localizados (y así se puede saber el número de electrones π) aunque se sepa que en la estructura real, los electrones están deslocalizados.

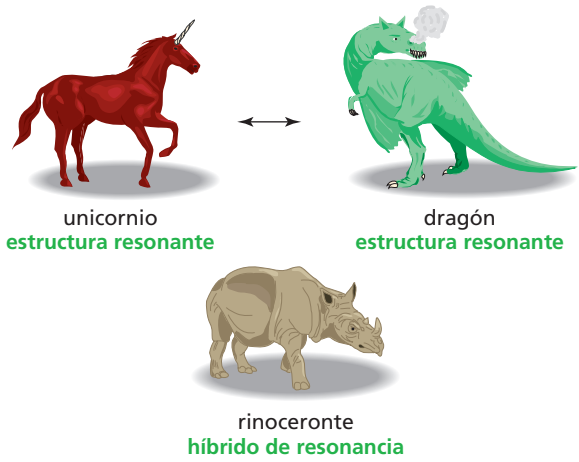
La estructura *aproximada* con electrones localizados se denomina **estructura resonante**. La estructura *real* con electrones deslocalizados se denomina **híbrido de resonancia**. Se puede ver que hay seis electrones π en cada una de las estructuras resonantes del benceno.

La deslocalización de electrones se representa con una doble flecha (⟷), mientras que un equilibrio se representa con dos flechas que apuntan en direcciones opuestas (⇌).



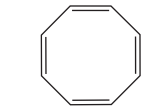
Las estructuras resonantes se escriben con una doble flecha entre ellas, lo que no significa que las estructuras estén en equilibrio, sino que la estructura real es algo intermedio entre las dos estructuras resonantes. Las estructuras resonantes son solo un modo conveniente de mostrar los electrones π, no representan la distribución real de los electrones.

La siguiente analogía ilustra la diferencia entre estructuras resonantes e híbrido de resonancia. Imagínese tratando de explicar a un amigo cómo son los rinocerontes. Se puede decir que un rinoceronte parece un cruce entre un unicornio y un dragón. Lo mismo que las estructuras resonantes, el unicornio y el dragón no existen y tampoco están en equilibrio. Un rinoceronte no cambia sucesivamente entre dos formas, pareciendo un unicornio un minuto y un dragón al minuto siguiente. El unicornio y el dragón son simplemente formas de describir el animal real: el rinoceronte. Las estructuras resonantes, como los unicornios y los dragones, son imaginarios. Solamente el híbrido de resonancia, como el rinoceronte, es real.

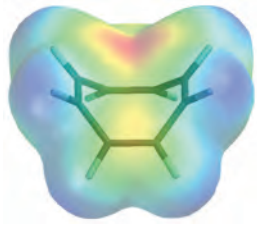


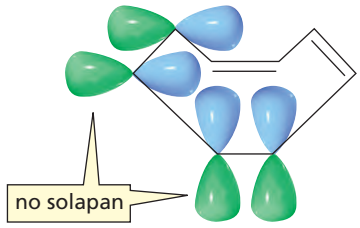
La deslocalización de electrones es más efectiva si todos los átomos que comparten los electrones, están en el mismo plano, porque es la forma en que los orbitales *p* tienen el máximo solapamiento.

Por ejemplo, el mapa de potencial electrostático muestra que el ciclooctatetraeno no es plano, tiene forma de cilindro; sus carbonos sp^2 tienen ángulos de enlace de 120°, mientras que un anillo octogonal tendría ángulos de 135°. Como el anillo no es plano, un orbital *p* puede solapar con un orbital *p* contiguo, pero tiene poco solapamiento con el contiguo del otro lado. El resultado es que los ocho electrones *p* están localizados en cuatro dobles enlaces, y no deslocalizados en todo el anillo. Por tanto, no todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud.



ciclooctatetraeno

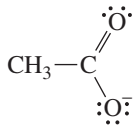




ciclooctatetraeno

7.4 DIBUJO DE ESTRUCTURAS RESONANTES

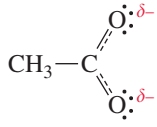
Se ha visto que un compuesto orgánico con electrones deslocalizados se representa como una estructura con electrones localizados para saber cuantos electrones π hay en ella. Por ejemplo, la especie que se muestra a continuación, se suele representar con un doble enlace carbono-oxígeno y un enlace simple carbono-oxígeno.



Sin embargo, los dos enlaces carbono-oxígeno tienen la misma longitud. Se puede tener una descripción más precisa de la estructura de la molécula dibujando dos estructuras resonantes. Las dos estructuras resonantes muestran el compuesto con un doble enlace carbono-oxígeno y un enlace simple carbono-oxígeno; indican que el electrón está deslocalizado, a pesar de tener un enlace doble en una estructura y uno simple en la otra.

estructura resonante estructura resonante

El híbrido de resonancia muestra que los dos electrones π están compartidos por tres átomos. El híbrido de resonancia muestra también que los dos enlaces carbono-oxígeno son idénticos y que la carga negativa se reparte por igual entre los dos oxígenos. Por tanto, es preciso visualizar las estructuras resonantes y promediar mentalmente las dos estructuras para hacerse una idea de la molécula real.



híbrido de resonancia

Obsérvese que *los electrones localizados proceden de orbitales p que solapan con orbitales p de dos átomos contiguos*. Por ejemplo, en la especie mostrada aquí, el orbital *p* del carbono se solapa con un orbital *p* de cada oxígeno, y en el benceno, el orbital *p* del cada carbono se solapa con los orbitales *p* de los dos carbonos vecinos.

Los electrones localizados proceden de orbitales *p* que solapan con orbitales *p* de dos átomos contiguos.

Reglas para dibujar estructuras de resonancia

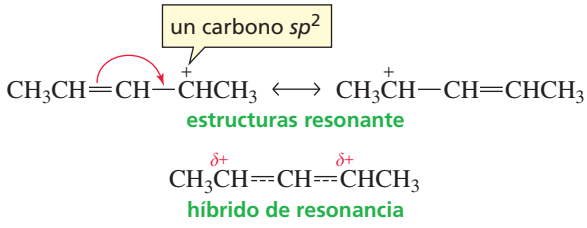
Para dibujar un juego de estructuras de resonancia para una molécula, hay que dibujar en primer lugar la estructura de Lewis. Esta es la primera estructura de resonancia. Después, siguiendo la reglas que se dan a continuación, hay que mover los electrones para generar la siguiente estructura de resonancia.

1. Solo se mueven electrones. Los átomos nunca se mueven.
2. Solo se pueden mover electrones π (electrones en enlaces π) y pares de electrones solitarios.
3. El número total de electrones en la molécula no puede cambiar. Por consiguiente, todas las estructuras de resonancia de un mismo compuesto deben tener el mismo número de cargas. Si una tiene carga neta 0, todas las demás deben tener carga neta 0. (Una carga neta 0 no necesariamente significa que no hay carga en ninguno de los átomos, porque una molécula con carga neta positiva en un átomo y carga neta negativa en otro, tiene una carga neta 0).

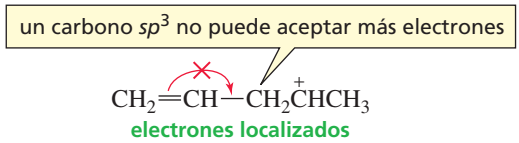
A medida que se avanza en el estudio de las siguientes estructuras resonantes y se practica dibujándolas, se observa que los electrones (π o pares solitarios) se mueven siempre hacia un átomo sp^2. (Recuérdese que los carbonos sp^2 son los carbonos cargados positivamente o los que están unidos por un doble enlace; Secciones 1.8 y 1.10). Los electrones no se pueden mover hacia un carbono sp^3, porque un carbono sp^3 tiene completo su octeto y no tiene un enlace π que pueda romperse, es decir, ya no puede acumular más electrones.

Los carbocationes mostrados a continuación tienen electrones deslocalizados. Para dibujar sus estructuras resonantes, *hay que mover los electrones π hacia el carbono sp^2*. Siguiendo la flecha curva positiva puede verse cómo hay que dibujar la segunda estructura. Recuérdese que la cola de la flecha muestra el punto de partida de los electrones, y la punta, su destino final. El híbrido de resonancia muestra que los electrones π están compartidos por tres carbonos, y la carga positiva está compartida por dos carbonos.

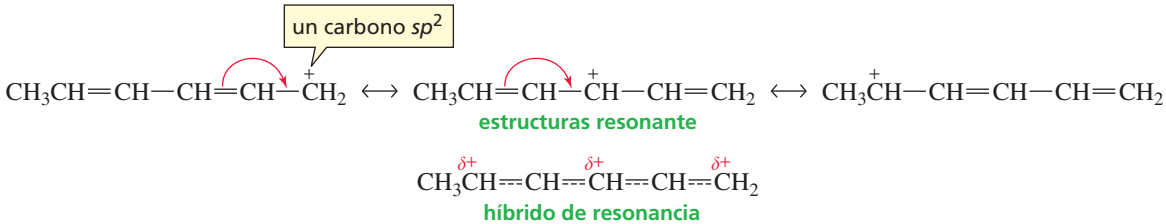
Para dibujar sus estructuras resonantes, hay que mover los electrones π o pares solitarios, hacia el carbono sp^2.



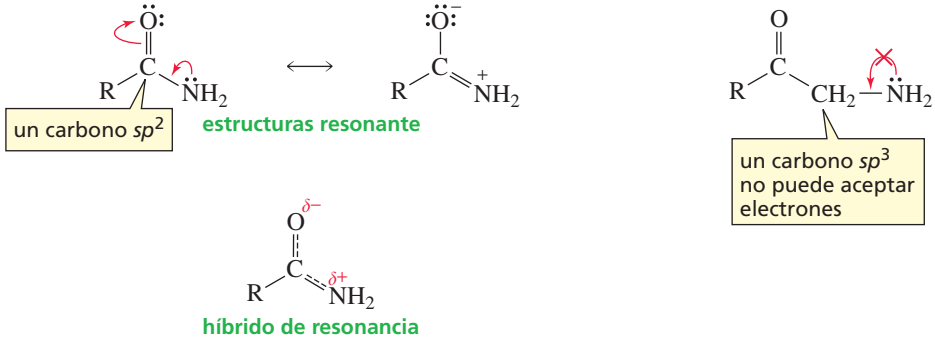
Comparando este carbocatión con un compuesto similar en el que todos los electrones estén localizados, se observa que en el carbocatión que se muestra a continuación, los electrones π no se pueden mover, porque el carbono al que podrían ir es un carbono sp^3 y los carbonos sp^3 no pueden aceptar más electrones.



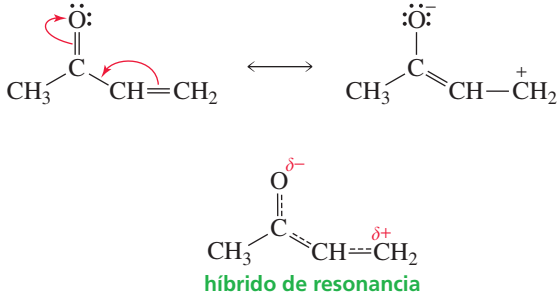
En el siguiente ejemplo, *los electrones π se mueven, de nuevo, hacia el carbono sp^2*. El híbrido de resonancia muestra que los electrones π están compartidos por cinco carbonos, y la carga positiva está compartida por tres carbonos.



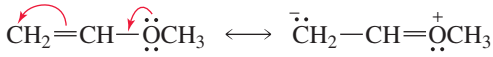
Las estructuras resonantes del próximo compuesto se obtienen *moviendo los electrones solitarios hacia el carbono sp²*. El carbono sp^2 puede acomodar los nuevos electrones rompiendo el enlace π. Los electrones del par solitario, en el compuesto de la derecha, no están deslocalizados porque deberían poderse mover hacia un carbono sp^3.



Las siguientes estructuras resonantes se obtienen *moviendo electrones π hacia un carbono sp²*. Obsérvese que los electrones se mueven hacia el átomo más electronegativo (el oxígeno).



La única ocasión en que los electrones se mueven alejándose del átomo más electronegativo, es cuando no existe otra forma de moverse para formar una nueva estructura de resonancia. En otras palabras, un movimiento de alejamioento del átomo más electronegativo es mejor que ningún movimiento, porque la deslocalización de electrones hace a la molécula más estable (véase la Sección 7.6).

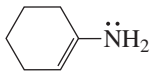


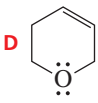
PROBLEMA 1

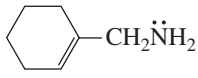
a. ¿Cuál de los siguientes compuestos tiene electrones deslocalizados?

A $CH_3CH{=}CHCH{=}\overset{+}{C}HCH_2$

B $CH_3CH_2\ddot{N}HCH_2CH{=}CH_2$

C 

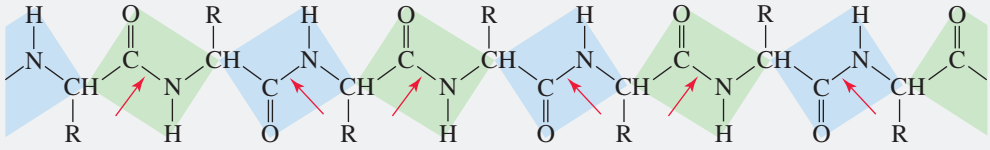
D 

E 

b. Dibuje las estructuras resonantes para los compuestos que tienen electrones deslocalizados.

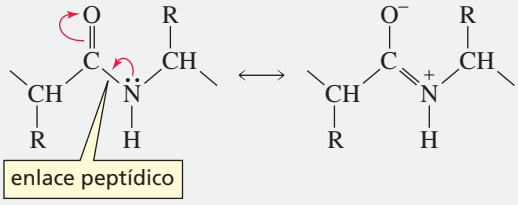
La deslocalización de electrones afecta a la estructura tridimensional de las proteínas

Una proteína consta de muchos aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Cada tercer enlace en la proteína es un enlace peptídico, como indican las flechas rojas.

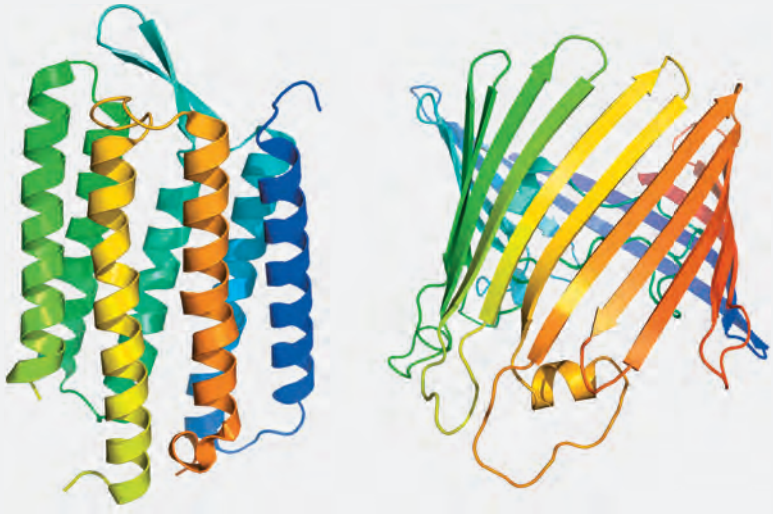


un segmento de una proteína

Se puede dibujar una estructura resonante del enlace peptídico moviendo un par solitario del nitrógeno hacia el carbono sp^2.



Debido al carácter parcial del doble enlace del enlace peptídico, los átomos de carbono y nitrógeno y los dos átomos unidos a cada uno de ellos, se mantienen rígidamente en un plano, como se representa en el segmento de la proteína por los planos azules y verdes en la figura. Aparte de esta rigidez en la molécula de proteína, los otros enlaces simples de la proteína pueden rotar libremente. Debido a ello, la cadena se puede plegar en miles de formas distintas. (En la figura de al lado, se muestran dos representaciones de proteínas; véase la Figura 17.10 en la página 573).



7.5 ESTABILIDAD DE LAS ESTRUCTURAS RESONANTES

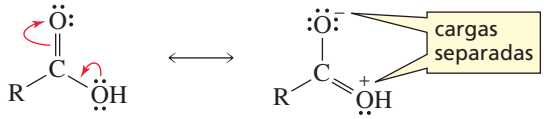
No todas las estructuras resonantes contribuyen de la misma manera al híbrido de resonancia. El grado de participación de cada una de ellas depende de su supuesta estabilidad. Como las estructuras resonantes no son reales, su estabilidad no se puede medir; solamente pueden ser predichas en base a las características moleculares encontradas en las moléculas que existen.

> *Cuanto mayor es la estabilidad predicha para una estructura de resonancia, más contribuye a la estructura del híbrido de resonancia.*
>
> *Cuanto más contribuye una estructura resonante a la estructura del híbrido de resonancia, más parecida es la estructura resonante a la molécula real.*

Los ejemplos a continuación ilustran estos dos puntos.

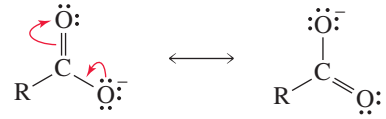
Las dos estructuras resonantes de un ácido carboxílico tienen diferentes estabilidades. **B** tiene dos razones para ser menos estable que **A**: uno de los oxígenos tiene una carga positiva, que no es una situación estable para un átomo electronegativo, y la estructura tiene **cargas separadas**. Una molécula con cargas separadas tiene una carga positiva y una carga negativa, que podrían cancelarse con un movimiento de sus electrones. Las estructuras de resonancia con cargas separadas son relativamente inestables (energía relativamente alta), porque se requiere energía para mantener cargas opuestas separadas. Por

consiguiente **A** debe ser más estable que **B**, y **A** debe tener una mayor contribución en el híbrido de resonancia, es decir, el híbrido de resonancia se parecerá más a **A** que a **B**.



A un ácido carboxílico **B**

A continuación se muestran las dos estructuras resonantes del ion carboxilato. **C** y **D** son igualmente estables, por lo que ambas contribuyen por igual al híbrido de resonancia.



C un ion carboxilato **D**

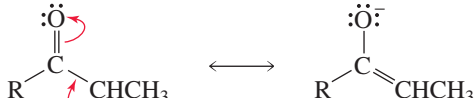
E es presumiblemente más estable que **F**, porque **F** tiene cargas separadas y su nitrógeno tiene una carga positiva. El híbrido de resonancia es más parecido a **E** que a **F**, cuya contribución es pequeña.

E **F**

Cuanto mayor es la estabilidad predicha para una estructura de resonancia, más contribuye a la estructura del híbrido de resonancia.

Cuanto más contribuye una estructura resonante a la estructura del híbrido de resonancia, más parecida es la estructura resonante a la molécula real.

Una de las siguientes estructuras resonantes tiene una carga negativa sobre un carbono y la otra tiene una carga negativa sobre un oxígeno. El oxígeno puede acomodar mejor la carga negativa (porque es más electronegativo que el carbono), por lo que se predice que **H** es más estable que **G**.



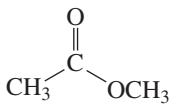
G **H**

PROBLEMA 2 Resuelto

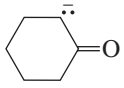
Dibuje las estructuras de resonancia de cada uno de los siguientes compuestos y ordénelas de mayor a menor contribución al híbrido de resonancia.

a. $CH_3\overset{+}{C}(CH_3)-CH=CHCH_3$

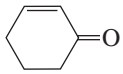
b.



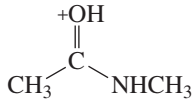
c.



d.

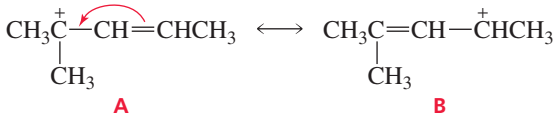


e.



f. $CH_3\overset{+}{C}H-CH=CHCH_3$

Solución a 2a **A** es más estable que **B**, porque la carga positiva está en un carbono terciario en **A**, mientras que en **B** está en un carbono secundario. Los carbocationes terciarios son más estables que los carbocationes secundarios (Sección 6.2).



A **B**

PROBLEMA 3

Dibuje los híbridos de resonancia de cada uno de los siguientes compuestos del problema 2.

7.6 LA ENERGÍA DE DESLOCALIZACIÓN ES UN FACTOR DE ESTABILIDAD

Los electrones deslocalizados estabilizan un compuesto. La estabilidad que gana un compuesto por tener electrones deslocalizados se llama **energía de deslocalización.** La **deslocalización de electrones** también se llama **resonancia,** y la energía de deslocalización se llama también **energía de resonancia.** Como los electrones deslocalizados aumentan la estabilidad del compuesto, se puede concluir que *un híbrido de resonancia es más estable que cualquiera de sus estructuras resonantes*.

La energía de deslocalización es una medida del aumento de la estabilidad del compuesto con electrones deslocalizados respecto al mismo compuesto con electrones localizados.

La energía de deslocalización asociada a un compuesto que tiene electrones deslocalizados, depende del número y de la estabilidad de las estructuras de resonancia.

> *Cuanto mayor sea el número de estructuras de resonancia relativamente estables, mayor es la energía de deslocalización.*

Por ejemplo, la energía de deslocalización de un ion carboxilato con dos estructuras resonantes relativamente estables, es mayor que la energía de deslocalización de un ácido carboxílico con solo una estructura resonante relativamente estable.

Cuanto mayor es el número de estructuras de resonancia relativamente estables, mayor es la energía de deslocalización.

estructuras resonantes de un ácido carboxílico

estructuras resonantes de un ion carboxilato

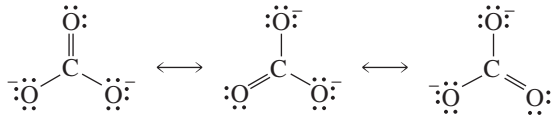
Hay que señalar, que lo que es importante para determinar la energía de deslocalización, es el número de estructuras de resonancia *relativamente estables*, no el número total de estructuras de resonancia.

Por ejemplo, la energía de deslocalización de un ion carboxilato con dos estructuras resonantes relativamente estables es mayor que la energía de deslocalización de los siguientes compuestos con tres estructuras resonantes pero sólo una es relativamente estable:

> *Cuanto más equivalentes sean las estructuras de resonancia, mayor será la energía de deslocalización.*

Por ejemplo, el dianión carbonato es particularmente estable porque tiene tres estructuras resonantes equivalentes.

Cuanto más equivalentes sean las estructuras de resonancia, mayor será la energía de deslocalización.



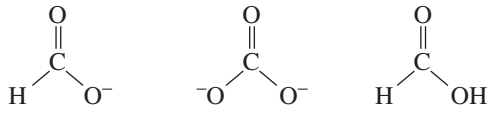
PROBLEMA 4♦

a. Prediga los ángulos de enlace relativos de los tres enlaces carbono-oxígeno, en el ion carbonato (CO_3^{2-}).

b. ¿Cuál será la carga de cada oxígeno?

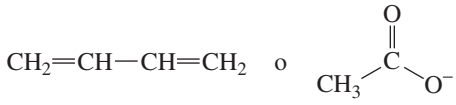
PROBLEMA 5♦

Ordene las siguientes especies de mayor a menor energía de deslocalización.



PROBLEMA 6♦

¿Qué especie tiene mayor energía de deslocalización?



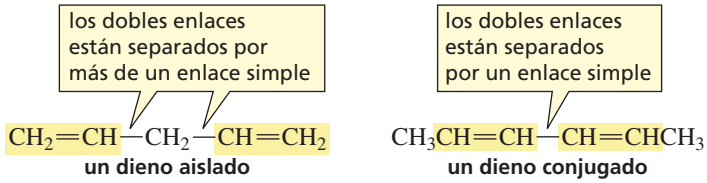
7.7 LOS ELECTRONES DESLOCALIZADOS AUMENTAN LA ESTABILIDAD

A continuación se van a mostrar algunos ejemplos que ilustran la estabilidad que gana una molécula por tener electrones deslocalizados.

Estabilidad de los dienos

Los **dienos** son hidrocarburos con dos dobles enlaces.

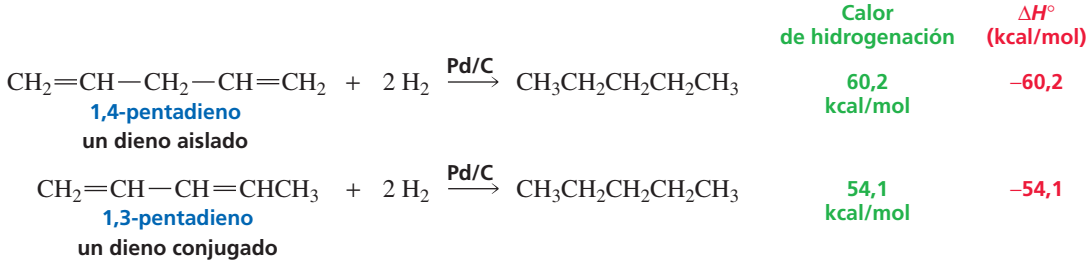
- Los **dienos aislados** tienen dobles enlaces aislados; se dice que son **dobles enlaces aislados** cuando están separados por más de un enlace simple.
- Los **dienos conjugados** tienen dobles enlaces conjugados; los **dobles enlaces conjugados** están separados por sólo un enlace simple.



Se ha visto en la Sección 5.6 que las estabilidades relativas de los alquenos se pueden determinar por sus calores de hidrogenación. Los alquenos más estables tienen los calores de hidrogenación más pequeños; liberan menos calor cuando son hidrogenados porque parten de una menor energía.

El calor de hidrogenación del 1,3-pentadieno (un dieno conjugado) es menor que el calor de hidrogenación del 1,4-pentadieno (un dieno aislado). Por consiguiente, *un dieno conjugado es más estable que un dieno aislado*.

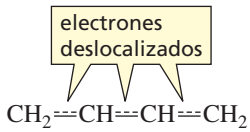
El alqueno más estable tiene el calor de hidrogenación más pequeño.



¿Por qué un dieno conjugado es más estable que un dieno aislado? Los electrones π en cada uno de los dobles enlaces de un dieno aislado están *localizados* entre dos carbonos.

Un aumento de la energía de deslocalización significa un aumento de estabilidad.

Por el contrario, los electrones π en un dieno conjugado están *deslocalizados*, y la deslocalización estabiliza el compuesto.



PROBLEMA 7♦

¿Cuál es más estable: el 2,4-heptadieno o el 2,5-heptadieno?

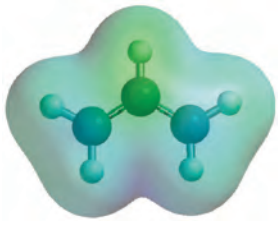
PROBLEMA 8♦

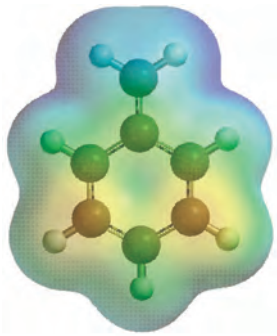
Nombre los siguientes dienos y ordénelos de más estable a menos estable. (Los grupos alquilo estabilizan los dienos de la misma manera que estabilizan los alquenos: Sección 5.6).

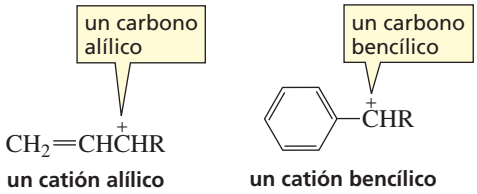
Estabilidad de los cationes alílico y bencílico

Los carbocationes que tienen electrones deslocalizados son más estables que los carbocationes similares con electrones localizados.

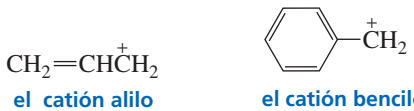
- Un **catión alílico** es un carbocatión con una carga positiva en el carbono alílico; el **carbono alílico** es el carbono contiguo al carbono sp^2 en el alqueno (Sección 5.1).
- Un **catión bencílico** es un carbocatión con una carga positiva en el carbono bencílico; el **carbono bencílico** es el carbono contiguo al carbono sp^2 de un anillo bencénico.


catión alilo


catión bencilo

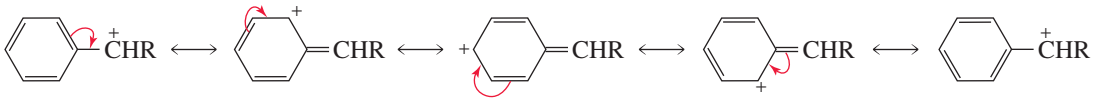


El *catión alilo* es un carbono alílico no sustituido, y el *catión bencilo* es un catión bencílico.



Un catión alílico tiene dos estructuras de resonancia. La carga positiva no está localizada en un solo carbono, sino compartida entre dos.

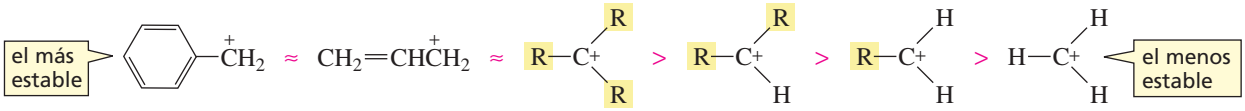
Un catión bencílico tiene cinco estructuras de resonancia. La carga positiva está compartida por cuatro carbonos.



un catión bencílico

Como los cationes alílicos y bencílicos tienen electrones deslocalizados, son más estables que otros carbocationes primarios en disolución. Se les puede añadir a la lista de carbocationes cuyas estabilidades relativas de mostraron en la Sección 6.2.

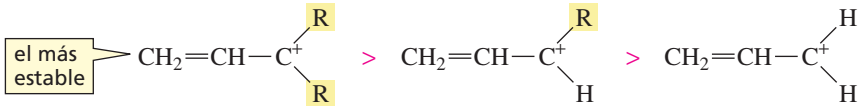
estabilidades relativas de carbocationes



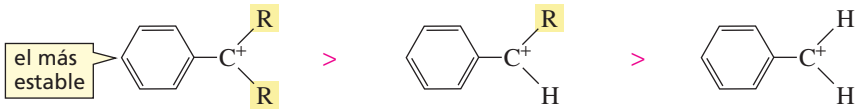
catión bencilo | catión alilo | un carbocatión terciario | un carbocatión secundario | un carbocatión primario | catión metilo

No todos los carbocationes alílicos y bencílicos tienen la misma estabilidad. Un carbocatión alílico terciario es más estable que un carbocatión alílico secundario, y éste a su vez, es más estable que uno primario. De la misma manera, un carbocatión bencílico terciario es más estable que un carbocatión bencílico secundario, y éste a su vez, es más estable que uno primario.

estabilidades relativas



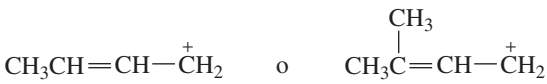
catión alílico terciario | catión alílico secundario | catión alilo



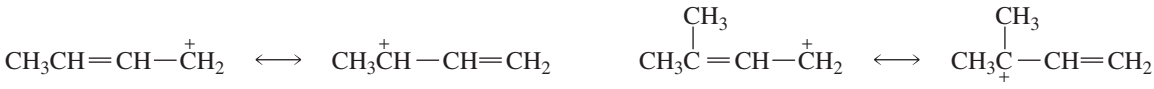
catión bencílico terciario | catión bencílico secundario | catión bencilo

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

¿Qué carbocatión es más estable?



Se debe empezar dibujando las estructuras de resonancia de cada carbocatión, para comparar sus posibles estabilidades.



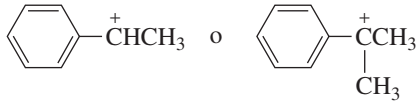
Cada uno tiene dos estructuras de resonancia. La carga positiva del carbocatión de la izquierda, está compartida por un carbono alílico primario y un carbono alílico secundario. La carga positiva del carbocatión de la derecha, está compartida por un carbono alílico primario y un carbono alílico terciario. Como los carbonos alílicos terciarios son más estables que los carbonos alílicos secundarios, el carbocatión de la derecha será el más estable.

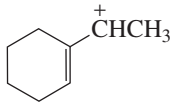
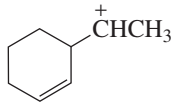
Ahora puede resolverse el Problema 9.

PROBLEMA 9♦

¿Qué carbocatión es más estable en cada una de las siguientes parejas?

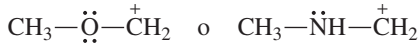
a. $CH_3CH{=}CH\overset{+}{C}HCH_3$ o $CH_3CH{=}CH\overset{+}{C}H_2$

c.  o

b.  o 

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

¿Cuál es la especie más estable?



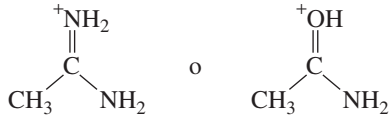
Se debe empezar dibujando las estructuras de resonancia de cada especie, para comparar sus posibles estabilidades.

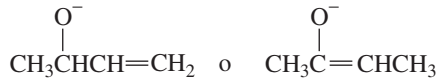
Cada especie tiene dos estructuras de resonancia. La carga positiva de la especie de la izquierda está compartida entre un carbono y un oxígeno. La carga positiva de la especie de la derecha está compartida entre un carbono y un nitrógeno. Como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, se puede predecir que la estabilidad de las estructuras de resonancia con la carga positiva sobre el nitrógeno será mayor que la estabilidad de las estructuras de resonancia con la carga positiva sobre el oxígeno. Por consiguiente, la especie de la derecha (con una estructura de resonancia más estable) será la más estable.

Ahora puede resolverse el Problema 10.

PROBLEMA 10♦

¿Cuál es la especie más estable?

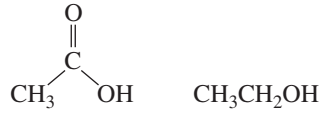
a. 

b. 

7.8 LOS ELECTRONES DESLOCALIZADOS AFECTAN A LOS VALORES DE pK_a

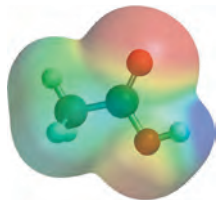
En la Sección 2.7 se ha visto que un ácido carboxílico es un ácido más fuerte que un alcohol, porque el ion carboxilato (su base conjugada) es una base más estable (débil) que el ion alcóxido (base conjugada del alcohol). Recuérdese que cuanto más estable es la base, más fuerte es su ácido conjugado.

La proximidad de un átomo electronegativo estabiliza el anión por efecto inductivo.

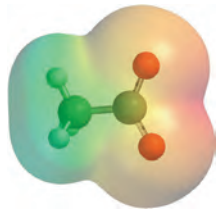


También se ha visto que la mayor estabilidad del ion carboxilato es atribuible a dos factores: el efecto inductivo y la deslocalización de electrones. Es decir, el oxígeno con

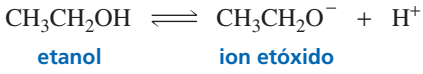
su doble enlace estabiliza el ion carboxilato, haciendo descender la densidad electrónica del oxígeno cargado negativamente por *efecto inductivo*. El ion carboxilato se estabiliza también por la *deslocalización de electrones*.


ácido acético

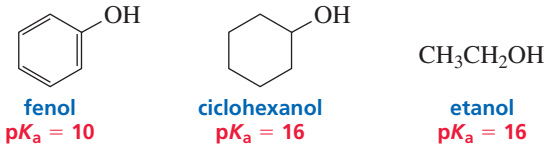
Aunque tanto el ácido carboxílico como el ion carboxilato tienen electrones deslocalizados, la energía de deslocalización es mayor en el ion carboxilato que en el ácido carboxílico, porque el ion carboxilato tiene dos estructuras de resonancia que son relativamente estables, mientras que el ácido carboxílico tiene solo una (Sección 7.6). Por consiguiente, la pérdida del protón del ácido carboxílico viene acompañada de un incremento de la energía de deslocalización, en otras palabras, un aumento de la estabilidad.


ion acetato

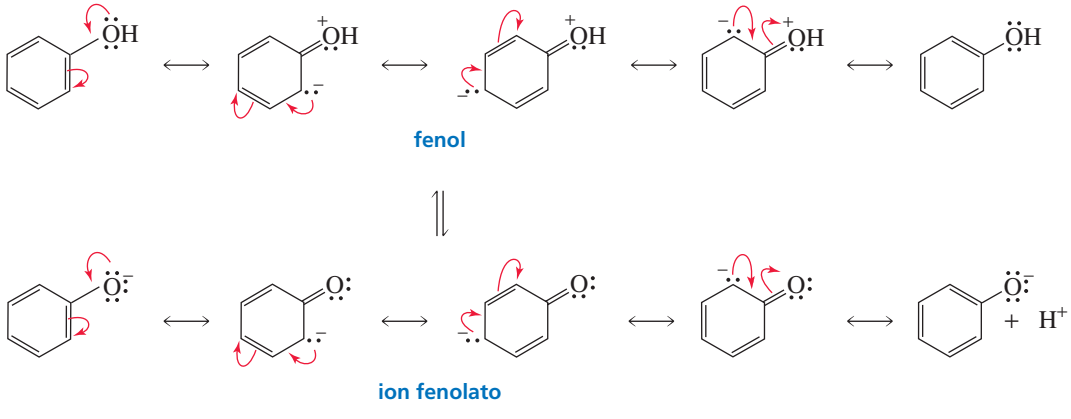
Por el contrario, todos los electrones en el alcohol y en su base conjugada, están localizados, por lo que la pérdida del protón no supone un incremento de la energía de deslocalización.

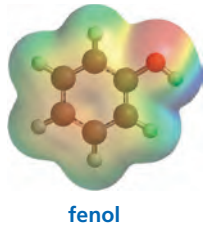


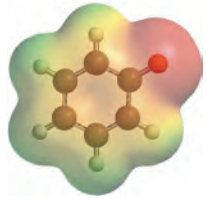
El fenol es un compuesto en el que el grupo OH está unido a un anillo bencénico, que es un ácido más fuerte que un alcohol, como el etanol o el ciclohexanol.



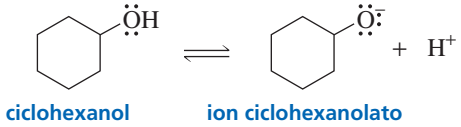
Aunque tanto el fenol como el ion fenolato tienen electrones deslocalizados, la energía de deslocalización del ion fenolato es mayor que la del fenol porque tres de las estructuras resonantes del fenol tienen cargas separadas, así como una carga positiva en el oxígeno. La pérdida del protón en el fenol viene acompañada de un incremento de la energía de deslocalización (es decir, mayor estabilidad).



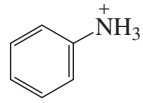

fenol


ion fenolato

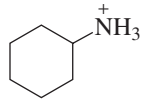
Por el contrario, la base conjugada del ciclohexanol no tiene electrones deslocalizados para estabilizarse.



El fenol es un ácido más débil que el ácido carboxílico porque el aumento de la energía de deslocalización por la pérdida del protón en el ion fenolato no es tan grande como en el ion carboxilato, donde la carga negativa está compartida por igual entre dos oxígenos.

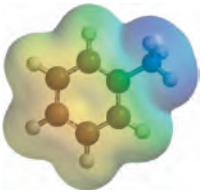


anilina protonada
$pK_a = 4{,}60$

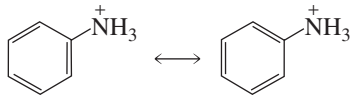


ciclohexilamina protonada
$pK_a = 11{,}2$

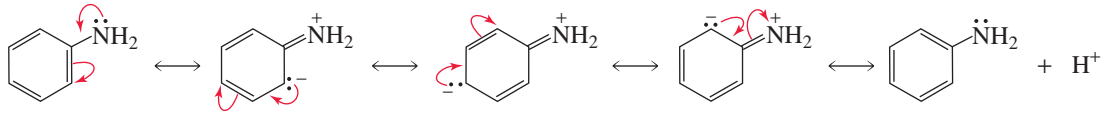
El átomo de nitrógeno de la anilina protonada pierde un par solitario que se puede deslocalizar. Sin embargo, cuando el nitrógeno pierde un protón, el par solitario que mantenía unido al protón, se puede deslocalizar. La pérdida del protón, por tanto, viene acompañada de un incremento de la energía de deslocalización (es decir, mayor estabilidad).



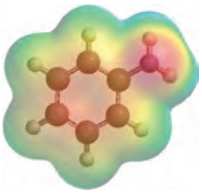
anilina protonada



anilina protonada

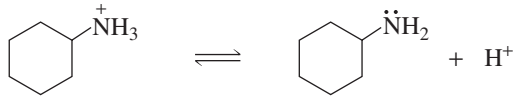


anilina



anilina

Por el contrario, la ciclohexilamina no tiene electrones localizados que la estabilice, ni en la forma ácida ni en la básica.

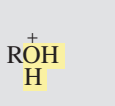
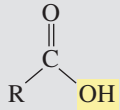
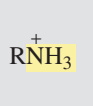
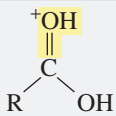
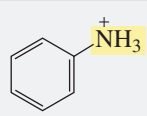
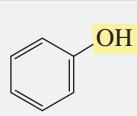


ciclohexilamina protonada

ciclohexilamina

Ahora se puede añadir el fenol y la anilina protonada a la lista de compuestos orgánicos cuyos valores de pK_a aproximados deben conocerse (Tabla 7.1). También se encuentran en la tabla de la segunda contraportada.

Tabla 7.1 Valores aproximados de pK_a

$pK_a < 0$	$pK_a \approx 5$	$pK_a \approx 10$	$pK_a \approx 15$
			ROH
			H_2O
H_3O^+			

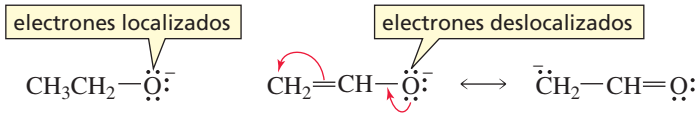
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Determinación de la acidez relativa

¿Cuál es el ácido más fuerte?

CH_3CH_2OH o $CH_2{=}CHOH$
alcohol etílico alcohol vinílico

La fuerza de un ácido depende de la estabilidad de su base conjugada. Se ha visto que las bases se estabilizan con sustituyentes inductores de electrones y por deslocalización de electrones. Se puede responder a la pregunta comparando las estabilidades de las dos bases conjugadas y recordando que la base más estable será la que tenga más ácido su ácido conjugado.

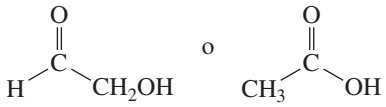


Todos los electrones en la base conjugada del etanol están localizados. Sin embargo, la base conjugada del alcohol vinílico está estabilizada por deslocalización de electrones. Es decir, el alcohol vinílico es un ácido más fuerte que el etanol.

Ahora se puede utilizar la misma estrategia para resolver el Problema 11.

PROBLEMA 11♦

¿Cuál es el ácido más fuerte de cada pareja?

a.  o

c. $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{N}H_3$ o $CH_3CH{=}CH\overset{+}{N}H_3$

b. $CH_3CH{=}CHCH_2OH$ o $CH_3CH{=}CHOH$

PROBLEMA 12♦

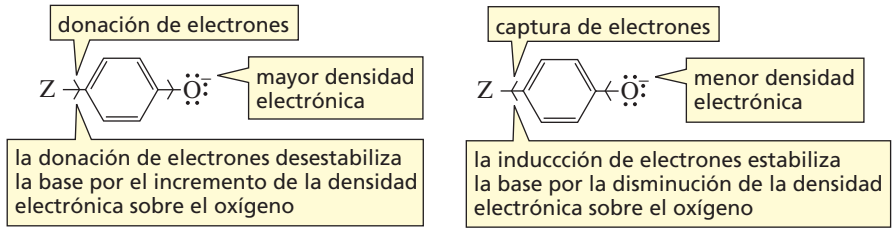
¿Cuál es la base más fuerte de cada pareja?

a. etilamina o anilina
b. etilamina o ion etóxido
c. ion fenolato o ion etóxido

7.9 EFECTOS ELECTRÓNICOS

Si un sustituyente puede atraer o ceder electrones a un anillo bencénico, los valores de pK_a de los fenoles sustituidos, los ácidos benzoicos sustituidos y las anilinas protonadas deben cambiar para reflejar la inducción o cesión de electrones.

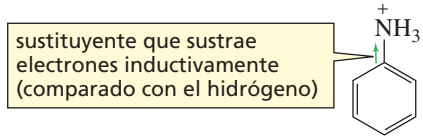
Los grupos que inducen electrones estabilizan una base y por tanto, aumentan la fuerza de sus ácidos conjugados; los grupos que donan electrones al anillo desestabilizan la base y por ello, desciende la fuerza de su ácido conjugado (Sección 2.7). Recuerde: cuanto más fuerte es el ácido, más estable es su base conjugada (más débil).



La donación disminuye la acidez. La inducción de electrones aumenta la acidez.

Efecto inductivo

Si un sustituyente unido al anillo bencénico es más inductor de electrones que el hidrógeno, tirará de los electrones σ del anillo bencénico más fuertemente de lo que el hidrógeno es capaz de hacer. La retirada de electrones a través de un enlace σ se llama **efecto inductivo** (Sección 2.7). El grupo $^{+}NH_3$ es un ejemplo de sustituyente que sustrae electrones del anillo, porque es más electronegativo que el hidrógeno.

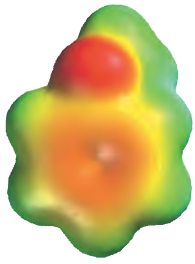


Donación de electrones por hiperconjugación

Se ha visto que los sustituyentes alquílicos (como el CH_3) estabilizan los carbocationes por hiperconjugación, es decir, donando electrones a un orbital *p* vacío (Sección 6.2).

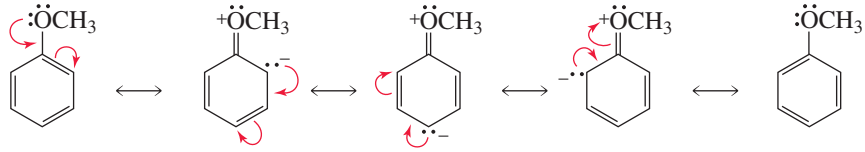
Donación de electrones por resonancia

Si un sustituyente tiene un par de electrones solitarios en el átomo directamente unido al anillo bencénico, el par solitario se puede deslocalizar en el anillo. Este sustituyente se dice que **dona electrones por resonancia**. Sustituyentes como el NH_2, OH, OR y Cl donan electrones por resonancia. Estos sustituyentes también extraen electrones inductivamente, porque el átomo unido al anillo es más electronegativo que un hidrógeno.



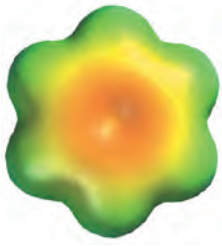
anisol

donación de electrones por resonancia a un anillo bencénico



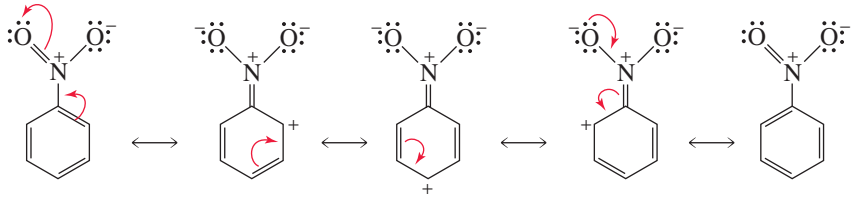
Inducción de electrones por resonancia

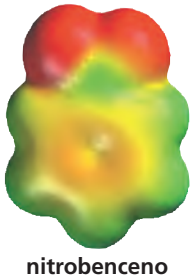
Si un sustituyente está unido al anillo bencénico por un átomo que está doble o triplemente unido a un átomo más electronegativo, los electrones del anillo se pueden deslocalizar hacia el sustituyente; estos sustituyentes se dice que son **inductores de electrones por resonancia**. Sustituyentes como el C═O, C≡N, SO_3H, y NO_2 inducen electrones por resonancia. Estos sustituyentes también inducen electrones porque el átomo unido al anillo bencénico tiene una carga positiva, total o parcial, y por tanto, es más electronegativo que el hidrógeno.



benceno

desplazamiento de electrones por resonancia desde un anillo bencénico



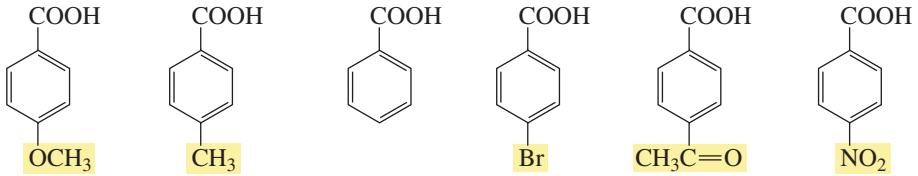


nitrobenceno

Hace falta tomarse un tiempo para comparar los mapas electrostáticos del anisol, benceno y nitrobenceno. Puede verse que un sustituyente donante de electrones (OCH_3) hace que el anillo aparezca más rojo (más negativo), mientras que el sustituyente (NO_2) inductor de electrones, hace al anillo menos rojo (menos negativo).

Véase ahora como afectan los sustituyentes al valor de pK_a del ácido benzoico.

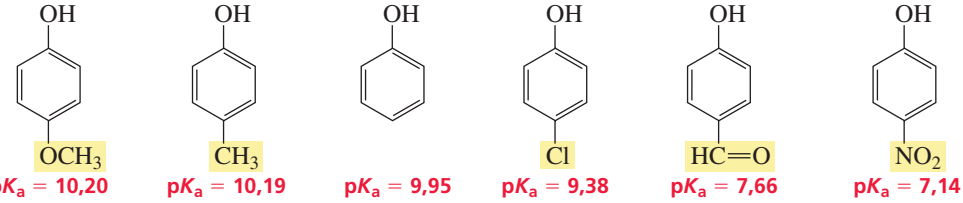
Se ha visto que el grupo metilo dona electrones por *hiperconjugación*. Esto hace que el ácido metilbenzoico sea un ácido más débil que el ácido benzoico. Como el grupo metoxi (CH_3O) tiene un par solitario en el átomo unido al anillo, este puede *donar electrones por resonancia*. Como el oxígeno es más electronegativo que el hidrógeno, el grupo metoxilo *desplaza electrones inductivamente*. Que el ácido metilbenzoico sea más débil que el ácido benzoico, indica que la donación de electrones por resonancia del sustituyente es más importante que el efecto inductivo desde el anillo.



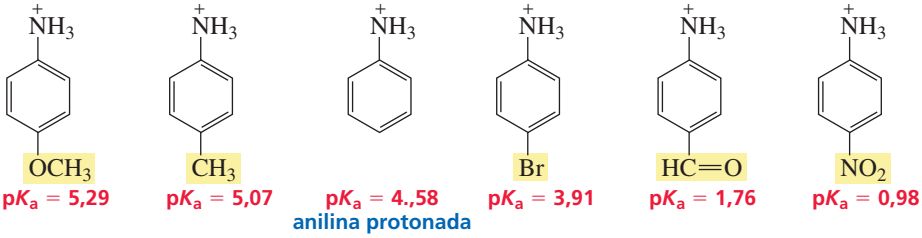
Un Br también tiene un par de electrones solitario que puede *donar electrones por resonancia* pero, como es más electronegativo que el hidrógeno, el Br *desplaza electrones inductivamente*. De hecho, el ácido benzoico sustituido con un bromo es un ácido más fuerte que el ácido benzoico, confirmando que el efecto inductivo del Br sobre el anillo es más importante que la donación de electrones al anillo.

Los grupos HC=O y NO_2 *desplazan electrones por resonancia e inductivamente*. Por tanto, estos sustituyentes aumentan la acidez del ácido benzoico. Recuérdese que un grupo NO_2 tiene una carga positiva sobre el nitrógeno (véase la página 232), que produce un fuerte efecto inductivo. Así se refleja en el valor de pK_a del ácido benzoico sustituido con un grupo nitro.

Un efecto similar de los sustituyentes sobre el valor de pK_a se observa en los fenoles sustituidos y en las anilinas sustituidas; es decir, los sustituyentes con efecto inductivo aumentan la acidez, mientras que los sustituyentes donantes de electrones la hacen disminuir la acidez.



Cuanto más donante de electrones sea un sustituyente, más disminuye la acidez de un grupo COOH, OH o $^+NH_3$ unido al anillo bencénico.



Cuanto más inductor de electrones sea un sustituyente, más aumenta la acidez de un grupo COOH, OH o $^+NH_3$ unido al anillo bencénico.

PROBLEMA 13♦

Para cada uno de los siguientes sustituyentes, indique si capta electrones inductivamente, dona electrones por hiperconjugación, cede electrones por resonancia, o dona electrones por resonancia. (Los efectos deben compararse con los del hidrógeno: recuérdese que muchos sustituyentes se pueden caracterizar por más de un solo tipo).

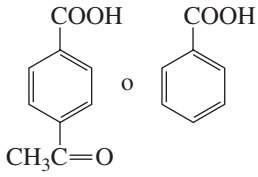
a. Br **b.** CH_2CH_3 **c.** $\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ **d.** $NHCH_3$ **e.** OCH_3 **f.** $^+N(CH_3)_3$

PROBLEMA 14♦

De las siguientes parejas, ¿Qué especie es más ácida?

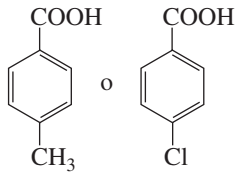
a. CH_3COOH o $ClCH_2COOH$

b. O_2NCH_2COOH o $O_2NCH_2CH_2COOH$

c. 

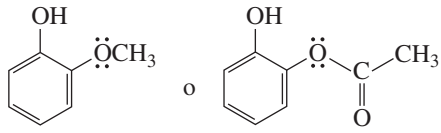
d. CH_3CH_2COOH o $H_3\overset{+}{N}CH_2COOH$

e. HCOOH o CH_3COOH

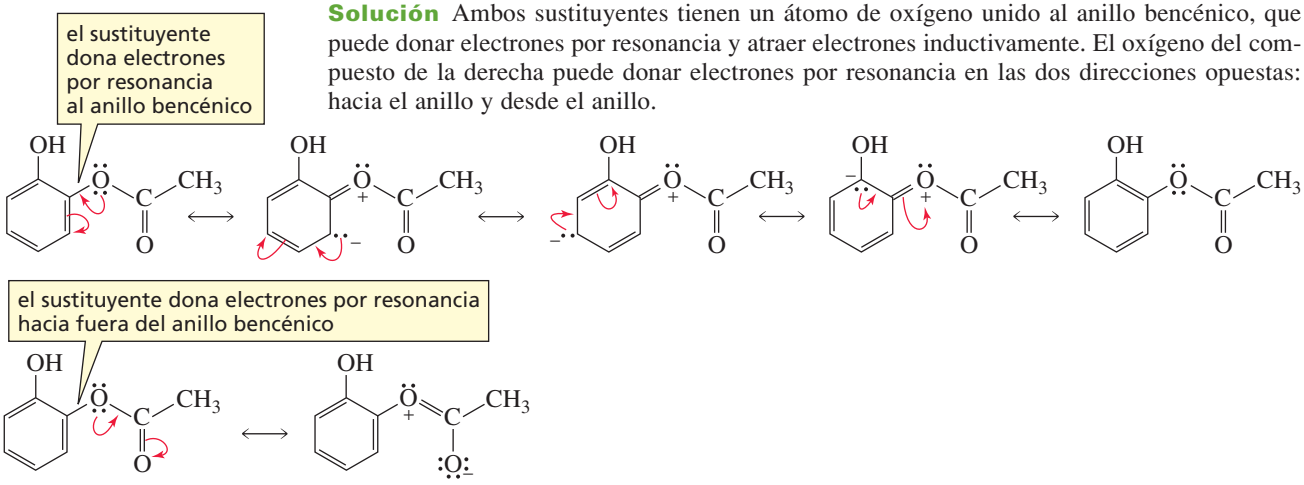
f. 

PROBLEMA 15 Resuelto

¿Cuál es el ácido más fuerte?



Solución Ambos sustituyentes tienen un átomo de oxígeno unido al anillo bencénico, que puede donar electrones por resonancia y atraer electrones inductivamente. El oxígeno del compuesto de la derecha puede donar electrones por resonancia en las dos direcciones opuestas: hacia el anillo y desde el anillo.



Por el contrario, el sustituyente metoxilo (CH_3O) puede donar electrones por resonancia solamente hacia el anillo (véase la página 232).

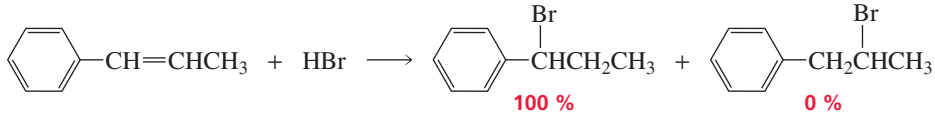
Por tanto, el sustituyente metoxilo es el mejor donante de electrones, por lo que el compuesto de la derecha será el ácido más fuerte.

PROBLEMA 16

Explíquese porqué el valor de K_a del *p*-nitrofenol es 7,14 mientras el valor de pK_a del *m*-nitrofenol es 8,39. (Ayuda: se deben dibujar las estructuras de resonancia).

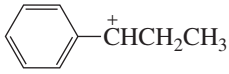
7.10 LOS ELECTRONES DESLOCALIZADOS PUEDEN AFECTAR A LOS PRODUCTOS DE UNA REACCIÓN

La capacidad de predecir los productos de una reacción orgánica suele depender del reconocimiento de las moléculas con electrones deslocalizados. Por ejemplo, el alqueno en la siguiente reacción tiene el mismo número de hidrógenos en los dos carbonos sp^2.

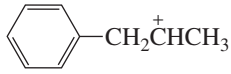


Además, la regla que dice que el electrófilo se adiciona al carbono sp^2 con más hidrógenos predice que se formarán cantidades aproximadamente iguales de los dos productos. Cuando la reacción se realiza, se encuentra que solo se forma uno de los productos. (Debe observarse que la estabilidad del anillo bencénico previene que sus dobles enlaces den reacciones de adición electrófila. Véase la Sección 7.13).

La regla predice incorrectamente el producto de la reacción porque no tiene en cuenta la deslocalización de electrones. Supone que ambos carbocationes intermedios son igualmente estables porque ambos son carbocationes secundarios. No tiene en cuenta que uno es un carbocatión alquílico secundario y el otro es un catión bencílico secundario. Como el catión bencílico secundario está estabilizado por la deslocalización de electrones, es más estable, y se forma más rápidamente. La diferencia de estabilidades de los carbocationes, y sus velocidades de formación, son suficiente razón para que se obtenga un solo producto.



un catión bencílico secundario



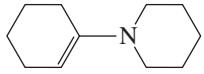
un carbocatión alquílico secundario

Este ejemplo puede servir de aviso. La regla que establece que el electrófilo se adiciona al carbono sp^2 con más hidrógenos, no se puede aplicar a reacciones que formen carbocationes que se puedan estabilizar con electrones deslocalizados. En tales casos, hay que ver las estabilidades relativas de cada carbocatión para predecir el producto principal de la reacción.

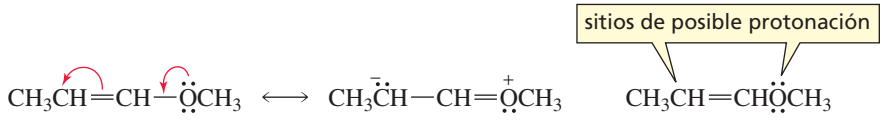
PROBLEMA 17 Resuelto

¿Donde se producirá la protonación de los siguientes compuestos?

a. $CH_3CH{=}CHOCH_3 + H^+$ **b.**



Solución a 17a Las estructuras de resonancia revelan que hay dos sitios donde se puede producir la protonación: el par solitario sobre el oxígeno y el par solitario sobre el carbono.



7.11 REACCIONES DE LOS DIENOS

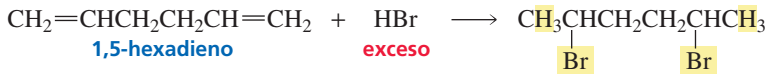
Otro ejemplo de electrones deslocalizados que afectan a los productos de la reacción puede ser la comparación de los productos que se forman en la reacción de adición electrófila de los *dienos aislados* (dienos con solo electrones localizados) y de los *dienos conjugados*.

$CH_2{=}CHCH_2CH_2CH{=}CH_2$ — un dieno aislado

$CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CHCH_3$ — un dieno conjugado

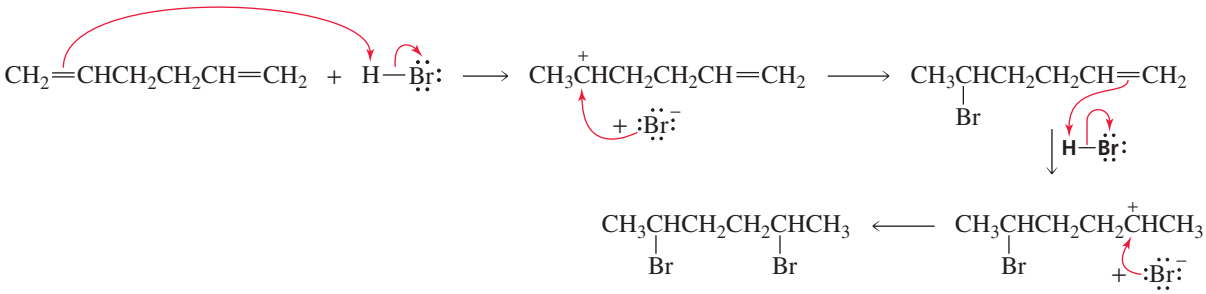
Reacciones de dienos aislados

Las reacciones de los *dienos con dobles enlaces aislados* son exactamente iguales a las reacciones de los alquenos. Si hay un exceso de reactivo electrófilo, se producen dos reacciones de adición electrófila independientes. En cada una, *el electrófilo se adiciona al carbono sp^2 con más hidrógenos unidos a él.*



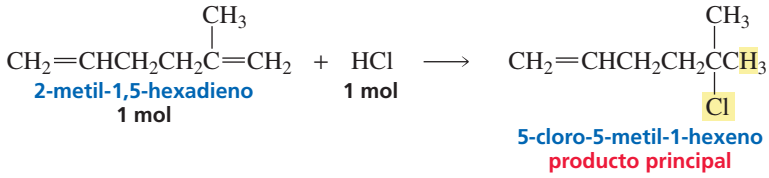
La reacción procede exactamente como predice el mecanismo de las reacciones de los alquenos con reactivos electrófilos.

MECANISMO DE LA REACCIÓN DE UN DIENO AISLADO CON HBr EN EXCESO



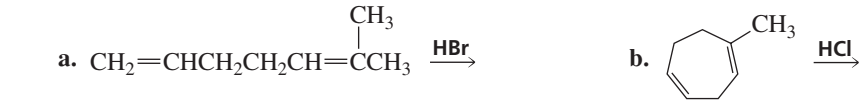
- El electrófilo (H^+) se adiciona al carbono sp^2 unido al mayor número de hidrógenos para formar el carbocatión más estable posible.
- El ion bromuro se adiciona al carbocatión.
- Como hay exceso del reactivo electrófilo, debe haber suficiente para adicionarse al segundo doble enlace; de nuevo, el H^+ se adiciona al carbono sp^2 unido al mayor número de hidrógenos.
- El ion bromuro se adiciona al carbocatión.

Si solamente hay reactivo electrófilo para adicionarse a un doble enlace, se adicionará preferentemente al más reactivo. Por ejemplo, en la siguiente reacción, la adición de HCl al doble enlace de la izquierda forma un carbocatión secundario, mientras que la adición al doble enlace de la derecha forma un carbocatión terciario. Cómo el carbocatión terciario es más estable y se forma más rápidamente, el producto principal de la reacción será el 5-cloro-5-metil-1-hexeno, si la cantidad de HCl es limitada (Sección 6.3).



PROBLEMA 18♦

¿Cuál será el producto de la reacción de cada una de las siguientes reacciones, suponiendo que se dispone de 1 mol de cada reactivo en cada reacción?

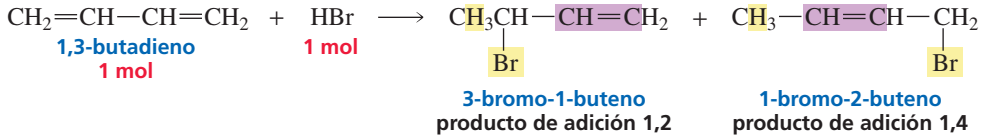


Reacciones de dienos conjugados

Cuando un *dieno con dobles enlaces conjugados,* como el 1,3-butadieno, reacciona con una cantidad limitada de reactivo electrófilo, de forma que la adición ocurra solo en uno de los dobles enlaces, se forman dos productos de adición. Uno es un **producto de adición 1,2**; resultado de la adición en las posiciones 1 y 2. El otro es un **producto de adición 1,4**; resultado de la adición en las posiciones 1 y 4. La adición 1,2 se llama **adición directa** y la adición 1,4 se llama **adición conjugada**.

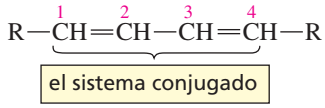
En un dieno aislado se produce solo la adición 1,2.

En un dieno conjugado se producen la adición 1,2 y la adición 1,4.

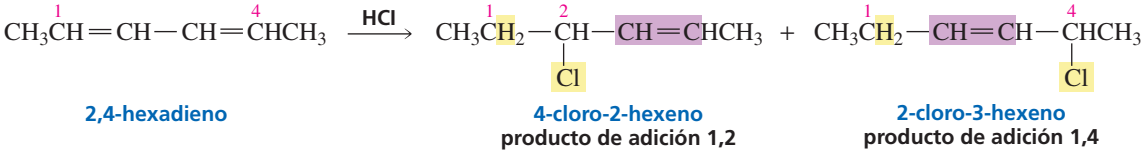


Según las reglas de la adición de haluros de hidrógeno a dobles enlaces, se puede esperar el producto de la adición 1,2. El producto de la adición 1,4 es sorprendente, porque el reactivo no se adiciona a carbonos contiguos y el doble enlace cambia de posición.

Cuando se habla de adición en las posiciones 1 y 2, o de adición en las posiciones 1 y 4, los números se refieren a los cuatro carbonos del sistema conjugado. Por tanto, el carbono en la posición 1 es uno de los carbonos sp^2 en el extremo del sistema conjugado; no necesariamente el primer carbono de la molécula.

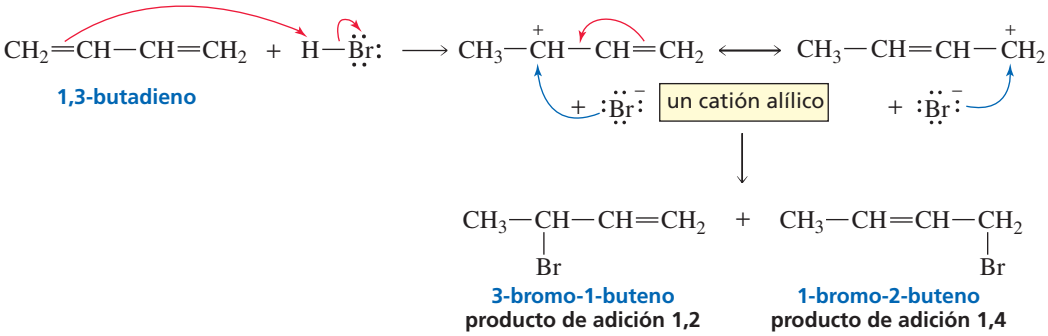


Por ejemplo, las posiciones 1 y 4 en el sistema conjugado del 2,4-hexadieno son en realidad los carbonos C-2 y C-5.

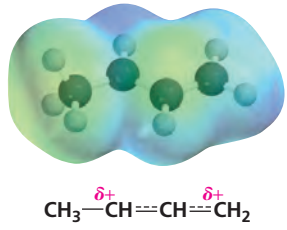


Para entender por qué una reacción de adición electrófila a un dieno conjugado forma los dos productos de adición 1,2 y 1,4; es necesario estudiar el mecanismo de la reacción.

MECANISMO DE LA REACCIÓN DE UN DIENO CONJUGADO CON HBr



- El protón se adiciona al C-1, formando un catión alílico. El catión alílico tiene electrones deslocalizados.
- Las estructuras de resonancia del catión alílico muestran que la carga positiva está compartida por C-2 y C-4. Por consiguiente, el ión bromuro se puede adicionar al C-2 o al C-4 para formar el producto de adición 1,2 o el producto de adición 1,4.

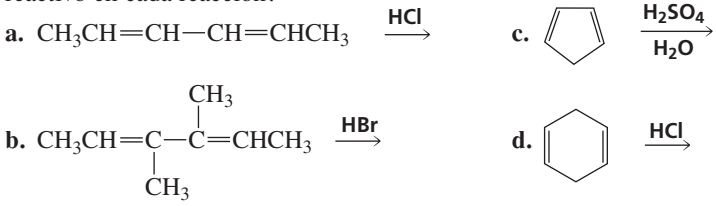


Obsérvese que en la primera etapa de la reacción, la adición del H^+ al C-1 es la misma que la adición al C-4, porque el 1,3-butadieno es simétrico.

A medida que se van viendo más ejemplos, se observa que la primera etapa de todas las adiciones electrófilas a dienos conjugados, consiste en la adición del electrófilo a uno de los carbonos sp^2 en el *extremo del sistema conjugado*. Esta es la única manera de formar un carbocatión que se estabiliza por deslocalización de electrones. Si el electrófilo se adicionara a uno de los carbonos sp^2 internos, el carbocatión resultante no tendría electrones deslocalizados y no sería estable.

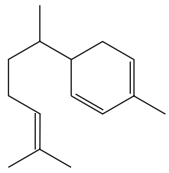
PROBLEMA 19♦

¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones, suponiendo que se usa 1 mol de cada reactivo en cada reacción?



PROBLEMA 20♦

¿Cuál de los dobles enlaces del zingibereno, compuesto responsable del aroma del jengibre, es el más reactivo en una reacción de adición electrófila con HBr?



zingibereno

jengibre

PROBLEMA 21

¿Qué estereoisómeros se obtienen de la reacción cuyo mecanismo se muestra en la página 237 y la reacción en la parte superior de la página 237? (Ayuda: véase la Sección 6.5).

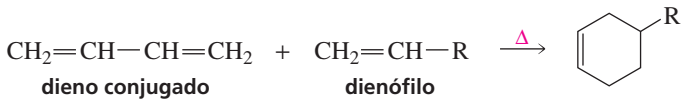
PROBLEMA 22

¿Qué productos se obtendrán en de la reacción de 1 mol de 1,3,5-hexatrieno con 1 mol de HBr? No es necesario considerar la estereoisomería.

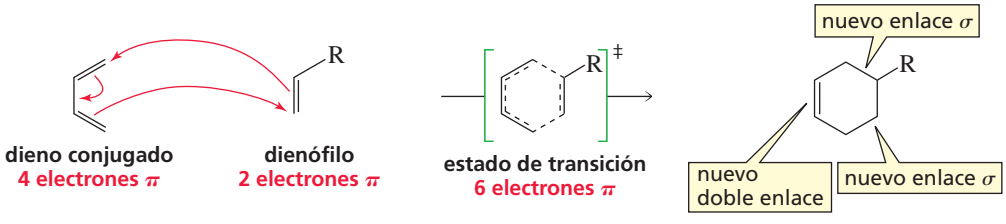
7.12 LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER ES UNA REACCIÓN DE ADICIÓN 1,4

Las reacciones que crean nuevos enlaces carbono-carbono son muy importantes para la síntesis orgánica, porque a través de estas reacciones se pueden convertir pequeños esqueletos de carbono en grandes moléculas. La reacción de Diels-Alder es particularmente importante porque crea dos nuevos enlaces carbono-carbono y, en el proceso, forma un compuesto cíclico. En reconocimiento de esta importancia, Otto Diels y Kurt Alder recibieron el Premio Nobel en Química en 1950.

En una **reacción de Diels-Alder**, un dieno conjugado reacciona con un compuesto que tiene un doble enlace. Este último compuesto se llama **dienófilo** porque «ama a los dienos». (Δ significa calor).

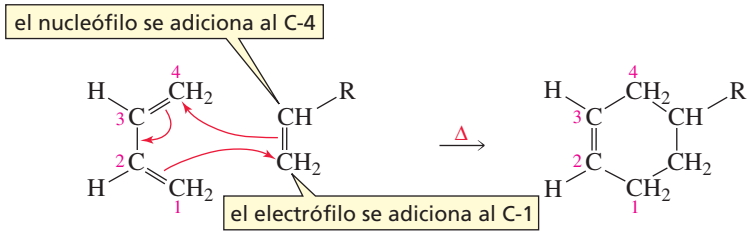


MECANISMO DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

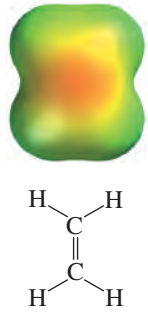


- Aunque esta reacción pueda parecer distinta a cualquier otra reacción, es simplemente la adición 1,4 de un electrófilo y un nucleófilo a un dieno conjugado. Sin embargo, a diferencia de otras reacciones de adición 1,4 (donde el electrófilo se adiciona al dieno en la primera etapa y el nucleófilo se adiciona al carbocatión en la segunda etapa), en la reacción de Diels-Alder, la adición del electrófilo y la adición del nucleófilo ocurren en la misma etapa.

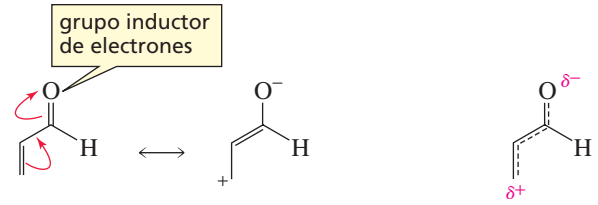
La reacción de Diels-Alder parece diferente a primera vista porque el electrófilo y el nucleófilo que se adicionan al dieno conjugado son los dos carbonos sp^2 del doble enlace. Como en otras adiciones 1,4; el doble enlace en el producto está entre las posiciones 2 y 3 del sistema de dienos conjugados.



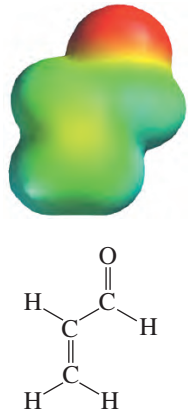
una reacción de adición 1,4



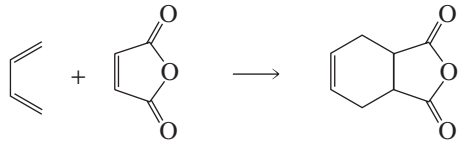
La reactividad del dienófilo aumenta si tiene un grupo inductor de electrones unido a uno de los carbonos sp^2. Un grupo, como el carbonilo (C═O) o el grupo ciano (C≡N), induce electrones del doble enlace del dienófilo. Esto crea una carga positiva parcial sobre el carbono sp^2 que los electrones π del dieno conjugado se encargan de compensar. Por tanto, un grupo inductor de electrones hace del dienófilo un mejor electrófilo (Figura 7.2).



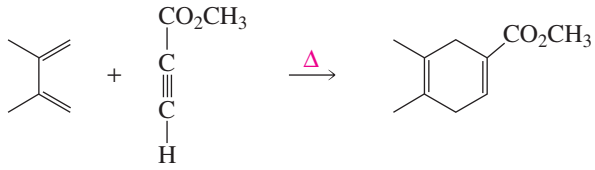
estructuras de resonancia del dienófilo **híbrido de resonancia**

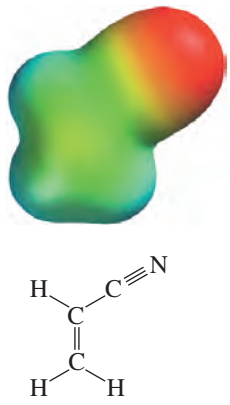


Se puede obtener una amplia variedad de compuestos cíclicos variando las estructuras del dieno conjugado y del dienófilo.



También pueden usarse compuestos con triples enlaces carbono-carbono como dienófilos en las reacciones de Diels-Alder, para preparar compuestos con dos dobles enlaces aislados.





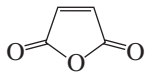
▲ Figura 7.2
El color azulado en la parte inferior de estos mapas de potencial electrostático, muestra que el sustituyente, inductor de electrones, hace que el carbono sp^2 inferior sea mejor electrófilo.

PROBLEMA 23♦

¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

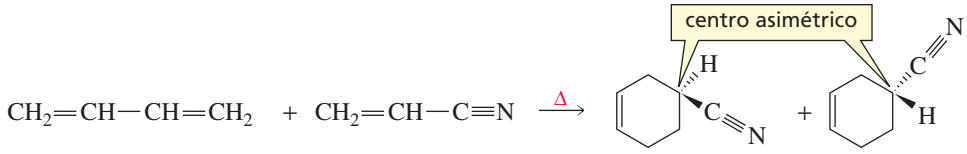
a. $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 + CH_3C{-}C{\equiv}C{-}CCH_3 \xrightarrow{\Delta}$

b. $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 + HC{\equiv}C{-}C{\equiv}N \xrightarrow{\Delta}$

c. $CH_2{=}C(CH_3){-}C(CH_3){=}CH_2 +$  $\longrightarrow$

La estereoquímica de la reacción de Diels-Alder

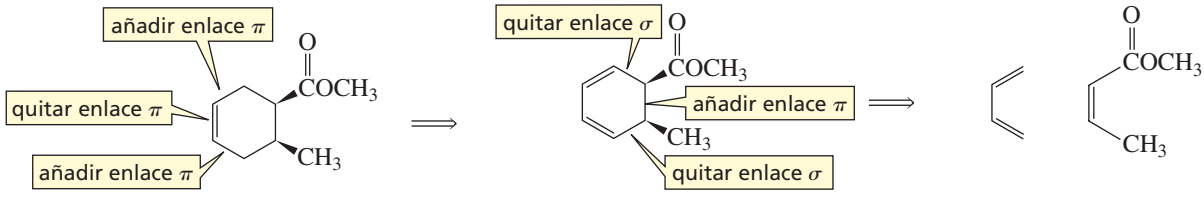
Como en otras ocasiones, si una reacción de Diels-Alder crea un producto con un centro asimétrico, el producto será una mezcla racémica (Sección 6.5).



Análisis retrosintético de la reacción de Diels-Alder

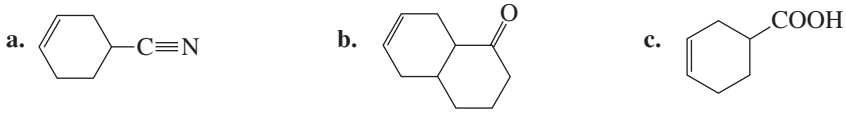
Para determinar los reactivos necesarios para sintetizar un producto de Diels-Alder:

1. Se debe localizar el doble enlace en el producto. El dieno utilizado para formar un producto cíclico tenía dobles enlaces a ambos lados del doble enlace del producto, por tanto hay que quitar el doble enlace del producto y poner un doble enlace a cada lado del doble enlace del producto.
2. Los nuevos enlaces σ están a cada lado del nuevo doble enlace, por tanto, para obtener los reactivos iniciales, hay que eliminar estos enlaces σ y poner enlaces π entre los dos carbonos que soportaban los enlaces σ; hay que obtener un dieno y un dienófilo.



PROBLEMA 24♦

¿Qué dieno y qué dienófilo se deben utilizar para sintetizar los siguientes compuestos?



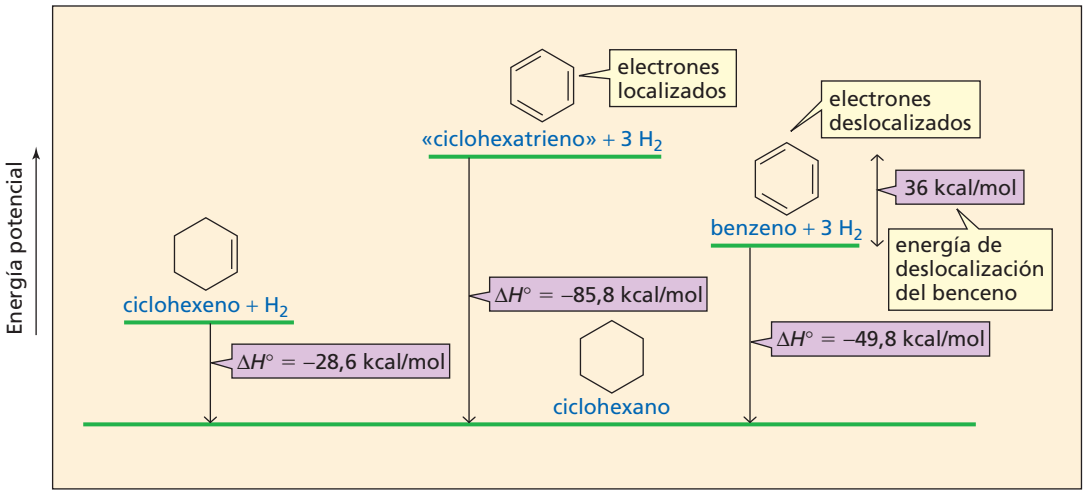
7.13 EL BENCENO ES UN COMPUESTO AROMÁTICO

Las dos estructuras de resonancia del benceno son idénticas, por lo que se puede esperar una energía de deslocalización relativamente grande (Sección 7.6).

Los compuestos aromáticos son particularmente estables.

Los datos de calores de hidrogenación de la Figura 7.3 indican que la energía de deslocalización es muy grande (36 kcal/mol). Los compuestos con energías de deslocalización grandes, como el benceno, se llaman **compuestos aromáticos**.

Debido a su gran energía de deslocalización, el benceno es un compuesto extremadamente estable. Por ello, no da reacciones de adición electrófila que son características de los alquenos. (En la página 216 se pueden ver las condiciones que hubo que utilizar para reducir los dobles enlaces del benceno). Hoy se puede entender por qué la extraordinaria estabilidad del benceno confundió a los químicos del siglo XIX, que no conocían la existencia de electrones deslocalizados (Sección 7.1).



▲ Figura 7.3

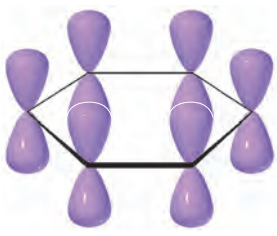
El ciclohexeno, un compuesto con un doble enlace y electrones π localizados, tiene una entalpia de reacción experimental con el H_2 de ($\Delta H°$ = –28,6 kcal/mol), para formar ciclohexano. Por tanto, la $\Delta H°$ del «ciclohexatrieno», un compuesto hipotético y desconocido con tres dobles enlaces y electrones π localizados, debería tener tres veces ese valor: ($\Delta H° = 3 \times -28,6 = -85,8$ kcal/mol), para la misma reacción. El benceno que tiene tres dobles enlaces con electrones π deslocalizados, tiene una entalpia de reacción experimental con el H_2 de ($\Delta H°$ = –49,8 kcal/mol), para formar ciclohexano. La diferencia entre las entalpias del «ciclohexatrieno» y el benceno (36 kcal/mol) es la energía de deslocalización del benceno; la estabilidad extra que tiene el benceno por sus electrones deslocalizados.

7.14 LOS DOS CRITERIOS DE AROMATICIDAD

¿Cómo se puede saber si un compuesto es aromático viendo su estructura? En otras palabras, ¿qué detalles estructurales tienen en común los compuestos aromáticos? Para clasificar un compuesto como aromático debe cumplir los dos criterios siguientes:

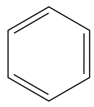
1. *Debe tener una nube de electrones π cíclica e ininterrumpida* (llamada nube π) *por encima y por debajo del plano de la molécula*. Véase lo que este criterio significa:
   - Para que la nube π sea cíclica, *la molécula debe ser cíclica*.
   - Para que la nube π sea ininterrumpida, *cada átomo del anillo debe tener un orbital p*.
   - Para que se forme la nube π, cada orbital *p* debe solapar con sus contiguos, de ambos lados, y para ello *la molécula debe ser plana*.
2. *La nube π debe tener un número impar de pares de electrones π*.

El benceno es un compuesto aromático porque es cíclico y plano, cada carbono del anillo tiene un orbital *p*, y la nube π contiene *tres* pares de electrones π (Figura 7.1).



orbitales *p* del benceno

nube π del benceno



el benceno tiene 3 pares de electrones π

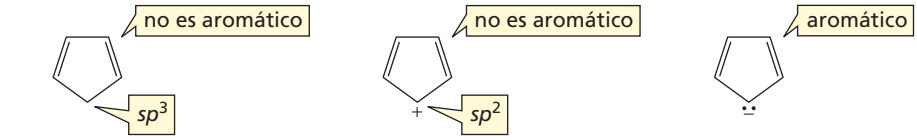
Para que un compuesto sea aromático, debe ser cíclico y plano, y debe tener una nube de electrones π ininterrumpida. La nube π debe contener un número impar de pares de electrones π.

7.15 APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE AROMATICIDAD

El ciclobutadieno tiene dos pares de electrones π, y el ciclooctatetraeno tiene cuatro pares de electrones π. Estos compuestos no son aromáticos porque tienen un número par de pares de electrones π. Hay una razón más, el ciclooctatetraeno no puede ser aromático porque su molécula no es plana, tiene forma de cilindro (véase la página 219). Como el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno no son aromáticos, no tienen la estabilidad de los compuestos aromáticos.

ciclobutadieno ciclooctatetraeno

A continuación se van a presentar otros compuestos y se determinará si son aromáticos. El ciclopentadieno no es aromático porque no tiene un anillo ininterrumpido de átomos con orbitales *p* disponibles. Uno de los átomos tiene hibridación sp^3, y solo los carbonos sp^2 y *sp* tienen orbitales *p*. Por consiguiente, el ciclopentadieno no cumple el primer criterio para la aromaticidad.

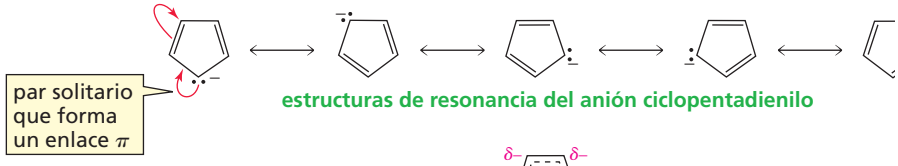


ciclopentadieno catión ciclopentadienilo anión ciclopentadienilo

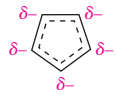
El catión ciclopentadienilo tampoco es aromático porque, aunque tiene un anillo ininterrumpido de átomos con orbitales *p,* su nube π tiene un número par (dos) de pares de electrones π. Sin embargo, el anión ciclopentadienilo es aromático; tiene un anillo ininterrumpido de átomos con orbitales *p* y la nube π tiene un número impar (tres) de electrones π deslocalizados.

¿Cómo se sabe que los pares de electrones solitarios del anión ciclopentadienilo, son electrones π? Hay un procedimiento muy fácil: si el par solitario se puede usar para formar un enlace π en el anillo de una estructura de resonancia del compuesto, entonces, los electrones del par solitario son electrones π.

Cuando se dibujan las estructuras de resonancia hay que recordar que sólo se mueven electrones; nunca los átomos.



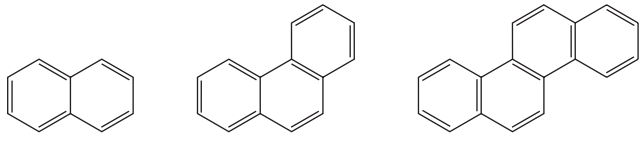
estructuras de resonancia del anión ciclopentadienilo



híbrido de resonancia

El híbrido de resonancia muestra que todos los carbonos en el anión ciclopentadienilo son equivalentes. Cada carbono tiene exactamente un quinto de la carga negativa asociada con el anión.

El criterio que determina si un hidrocarburo monocíclico es aromático, se puede utilizar también para saber si un hidrocarburo policíclico es aromático. El naftaleno (cinco pares de electrones π), el fenantreno (siete pares de electrones π), y el criseno (nueve pares de electrones π), son aromáticos.



naftaleno fenantreno criseno

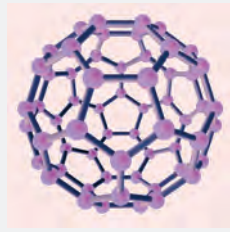
Fullerenos

Se ha visto que el diamante, el grafito y el grafeno son formas de carbono puro (Sección 1.8). En 1985 se descubrió otra forma de carbono cuando se estaban haciendo experimentos para entender la formación de cadenas de carbono en el espacio exterior. R.E. Smalley, R.F. Curl Jr. Y H.W. Kroto compartieron el Premio Nobel de Química de 1996 por el descubrimiento de esta nueva forma de carbono. La llamaron *buckminsterfullereno* (frecuentemente conocida como fullereno) porque su estructura recuerda la cúpula geodésica popularizada por R. Buckminster Fuller, un arquitecto y filósofo americano, a quien se le conoció con el sobrenombre de «buckybola» (en inglés «*buckyball*»).

Consta de un conglomerado hueco de 60 carbonos, y es la molécula simétrica más grande conocida. Al igual que el grafito y el grafeno solamente tiene carbonos sp^2, pero en lugar de estar ordenados en capas, los carbonos están ordenados en anillos que se adaptan unos a otros como las piezas de un balón de futbol. Cada molécula tiene 32 anillos (20 hexágonos y 12 pentágonos). A primera vista, el fullereno parece un aromático porque sus anillos parecen anillos bencénicos. Sin embargo, la curvatura de la bola impide que la molécula cumpla los criterios de aromaticidad, porque no es plana. Por lo tanto, el fullereno no es aromático.

Las buckybolas tienen propiedades físicas y químicas extraordinarias. Por ejemplo, son extraordinariamente fuertes, como lo demuestra su capacidad de soportar las temperaturas extremas del espacio exterior. Como las moléculas son esencialmente cajas vacías, pueden ser manipuladas para hacer nuevos materiales. Por ejemplo, cuando un fullereno se dopa con potasio o cesio, se transforma en un excelente superconductor orgánico. Estas moléculas están siendo estudiadas para otras muchas aplicaciones, como nuevos polímeros, catalizadores, y sistemas de dosificación de fármacos. El descubrimiento del fullereno es una evidente muestra de que los avances tecnológicos pueden ser el resultado de la investigación básica.

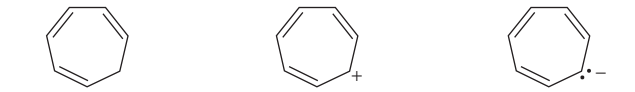
cúpula geodésica



C_{60}
buckminsterfullereno
«fullereno»

PROBLEMA 25♦

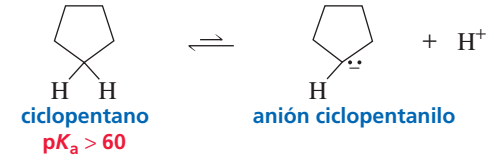
¿Qué compuestos son aromáticos? Razone su respuesta.



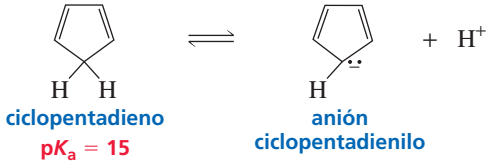
cicloheptatrieno — catión cicloheptatrienilo — anión cicloheptatrienilo

PROBLEMA 26 Resuelto

El valor de pK_a del ciclopentano es >60, que es lo que puede esperarse para un hidrógeno unido a un carbono sp^3. Explíquese por qué el ciclopentadieno es un ácido mucho más fuerte (pK_a = 15), a pesar que implique la pérdida de un protón unido a un carbono sp^3.



ciclopentano pK_a > 60 — anión ciclopentanilo



ciclopentadieno pK_a = 15 — anión ciclopentadienilo

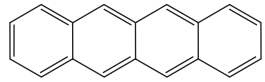
Solución Para contestar esta pregunta hay que ver las estabilidades de los aniones que se forman cuando el compuesto pierde el protón. (Es sabido que la fuerza de un ácido está determinada por la estabilidad de su base conjugada: cuanto más estable es la base, más fuerte es su ácido conjugado; Sección 2.6). Todos los electrones en el anión ciclopentilo están localizados. Por el contrario, el anión ciclopentadienilo es aromático. Debido a su aromaticidad, el anión ciclopentadienilo es un carbanión inusualmente estable, haciendo que su ácido conjugado sea un ácido inusualmente fuerte comparado con otros compuestos con hidrógenos unidos a carbonos sp^3.

PROBLEMA 27♦

¿Cuáles de los siguientes compuestos son aromáticos?

A

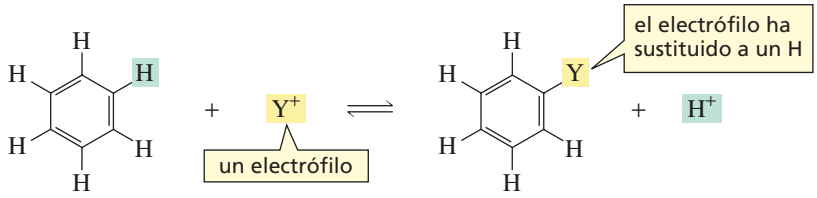
B

C 

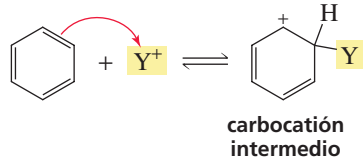
D $CH_2{=}CHCH{=}CHCH{=}CH_2$

7.16 REACCIONES DEL BENCENO

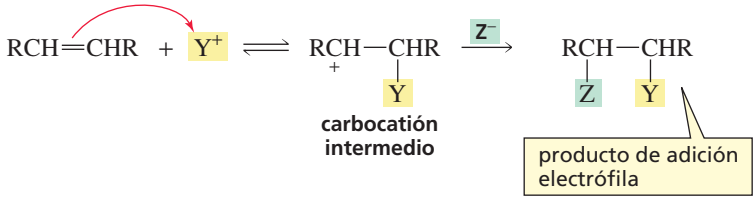
Los compuestos aromáticos como el benceno dan reacciones de sustitución aromática electrófilas: un electrófilo sustituye a uno de los hidrógenos del anillo bencénico.



Véase como ocurre esta sustitución. La nube de electrones π por encima y por debajo del plano del anillo hace que el benceno sea un nucleófilo, por lo tanto reacciona con un electrófilo (Y^+). Cuando un electrófilo se une al anillo bencénico, se forma un carbocatión intermedio.

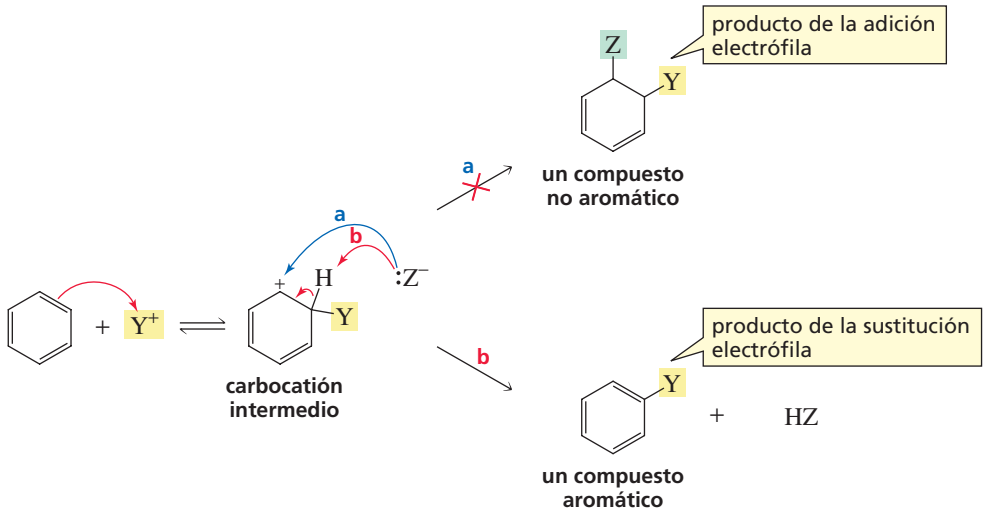


Esta descripción recuerda la primera etapa de una *reacción de adición electrófila* de un alqueno: el alqueno nucleófilo reacciona con un electrófilo y forma un carbocatión intermedio (Sección 6.0). En la segunda etapa de la reacción, el carbocatión reacciona con un nucleófilo (Z^-) para formar un producto de adición.

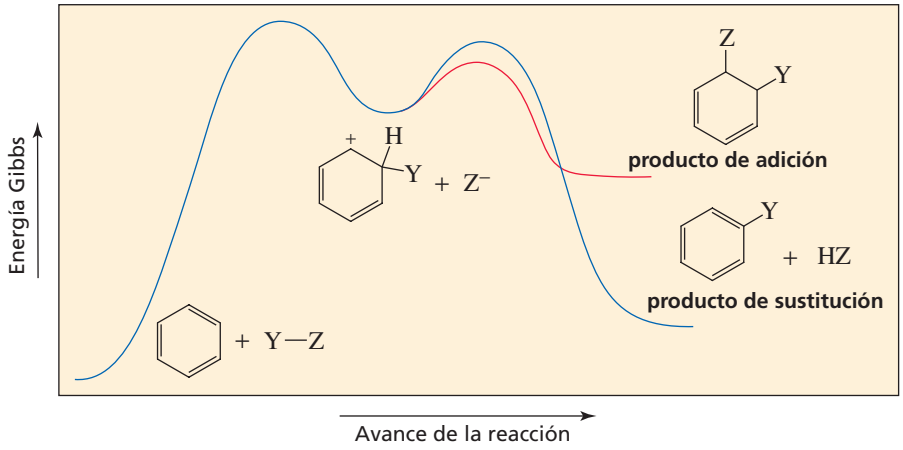


Si el carbocatión intermedio que se forma en la reacción del benceno con un electrófilo, reaccionará de la misma forma con un nucleófilo (itinerario *a* en la Figura 7.4), el *producto de la adición* no sería aromático. Pero si el carbocatión pierde un protón del lugar donde se ha adicionado el electrófilo y se forma un *producto de sustitución* (itinerario *b* en la Figura 7.4), se restaura la aromaticidad del anillo bencénico.

Cómo el producto de sustitución aromática es mucho más estable que el producto de adición no aromática (Figura 7.5), el benceno da *reacciones de sustitución electrófila* que conservan la aromaticidad, más que *reacciones de adición electrófila* (reacción característica de los alquenos) que destruirían la aromaticidad. Es más correcto llamarlas **reacciones de sustitución aromática electrófila**, por ser el electrófilo quién sustituye al hidrógeno de un compuesto aromático.



▲ **Figura 7.4**
Reacción del benceno con un electrófilo. Como el producto aromático tiene mayor estabilidad, la reacción procede como una reacción de sustitución electrófila (itinerario *b*) en lugar de hacerlo como una reacción de adición electrófila (itinerario *a*).

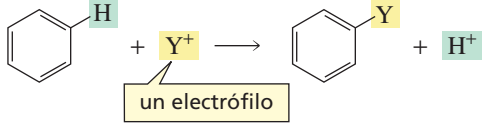


▲ **Figura 7.5**
Perfil de reacción para la sustitución aromática electrófila y para la adición electrófila.

7.17 MECANISMO DE LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN AROMÁTICA ELECTRÓFILA

En una reacción de sustitución aromática electrófila, un electrófilo se une a un carbono del anillo y un H^+ se libera del mismo carbono.

una reacción de sustitución aromática electrófila



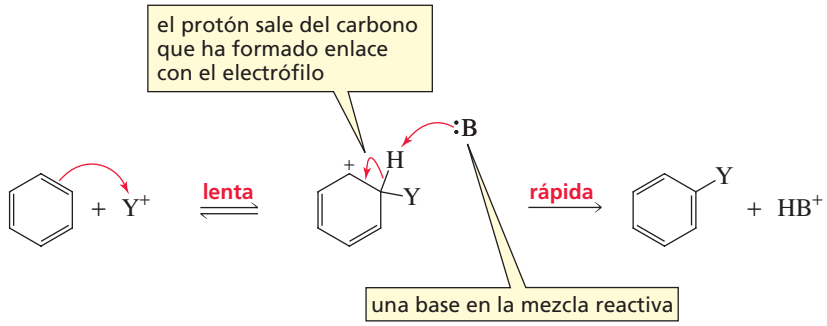
Las cinco reacciones de sustitución aromática electrófila más comunes

1. **Halogenación**: Un bromo (Br), un cloro (Cl) o un yodo (I) sustituye a un hidrógeno.
2. **Nitración**: Un grupo nitro (NO_2) sustituye a un hidrógeno.

3. **Sulfonación**: Un grupo ácido sulfónico (SO_3H) sustituye a un hidrógeno.
4. **Acilación Friedel-Crafts**: Un grupo acilo (RC=O) sustituye a un hidrógeno.
5. **Alquilación Friedel-Crafts**: Un grupo alquilo (R) sustituye a un hidrógeno.

Las cinco reacciones tienen lugar con el mismo mecanismo en dos etapas.

MECANISMO DE LA SUSTITUCIÓN AROMÁTICA ELECTRÓFILA

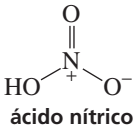


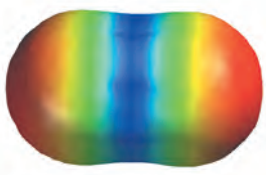
- El electrófilo (Y^+) se adiciona al anillo bencénico nucleófilo formando un carbocatión intermedio.
- Una base de la mezcla en reacción (:B) arranca el protón del carbocatión intermedio, y los electrones que sustentaban al protón, se mueven hacia el anillo para restablecer su aromaticidad. Obsérvese que *el protón se arranca siempre del carbono que ha formado el enlace con el electrófilo*.

La primera etapa es relativamente lenta y endergónica, porque un compuesto aromático se convierte en un intermedio no aromático mucho menos estable (Figura 7.5). La segunda etapa es rápida y muy exergónica, porque en esta etapa se restaura la estabilizante aromaticidad.

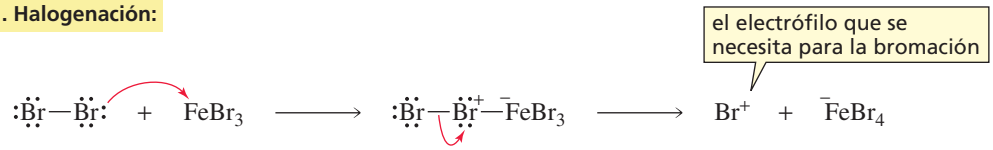
La única diferencia entre las cinco reacciones de sustitución aromática electrófila, es la forma de generar el electrófilo (Y^+) que se necesita para empezar la reacción. Una vez que el electrófilo está formado, las cinco reacciones siguen el mismo mecanismo en dos etapas que se ha mostrado anteriormente.

Generación del electrófilo

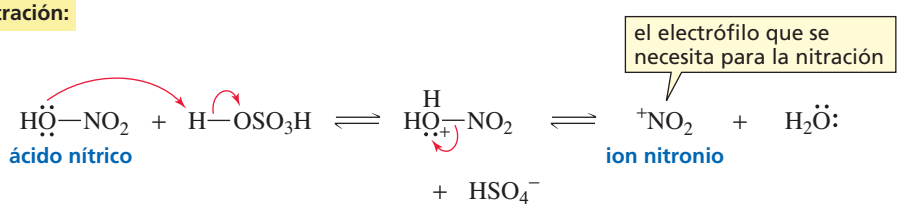

ácido nítrico


ion nitronio

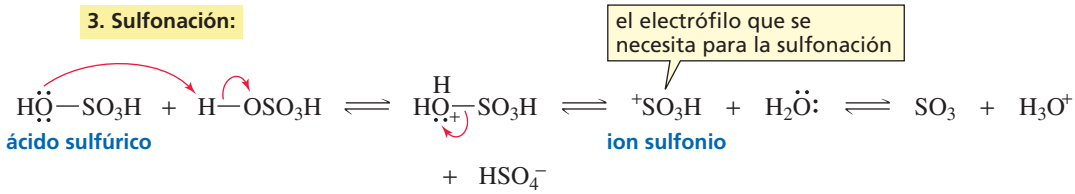
1. Halogenación:



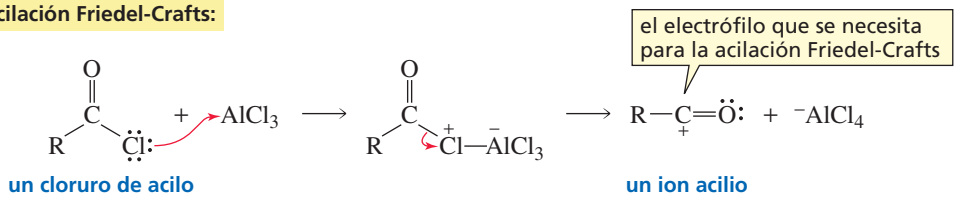
2. Nitración:



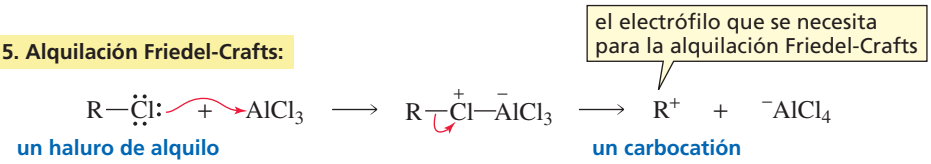
3. Sulfonación:



4. Acilación Friedel-Crafts:



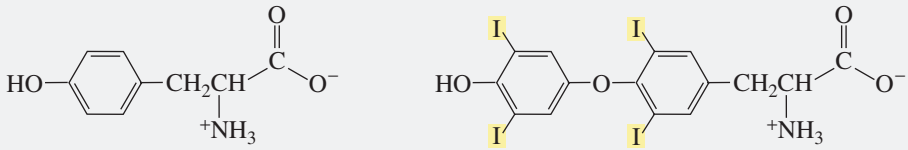
5. Alquilación Friedel-Crafts:



La tiroxina

La tiroxina es una hormona producida por la glándula tiroides que aumenta la velocidad metabólica de grasas, hidratos de carbono y proteínas. Los humanos obtienen la tiroxina del aminoácido tirosina y yodo. La glándula tiroides es la única parte del cuerpo que usa yodo, que procede del marisco y la sal yodada.

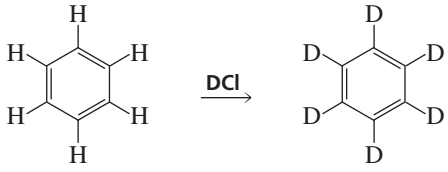
Una enzima llamada yodoperoxidasa convierte el I^- que se ingiere, en I^+ que es el electrófilo necesario para colocar un yodo como sustituyente en un anillo bencénico. Una deficiencia es yodo es la principal causa de retraso intelectual infantil.



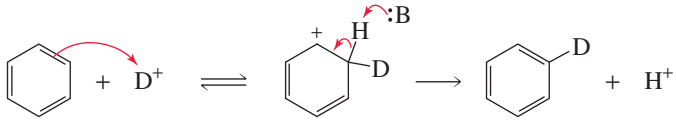
Bajos niveles crónicos de tiroxina causan el crecimiento de la glándula tiroides porque la glándula trata en vano de producir más tiroxina. Esta enfermedad se llama bocio. Los niveles bajos de tiroxina se pueden corregir tomando oralmente tiroxina. El Synthroid es el medicamento más popular de tiroxina, y es uno de los medicamentos más prescritos en los EE.UU.

PROBLEMA 28 Resuelto

Proponga un mecanismo para la siguiente reacción.



Solución El único electrófilo disponible es el D^+. Por consiguiente, el D^+ se adiciona a un carbono del anillo y una base saca un protón del mismo carbono. La reacción puede repetirse en cada uno de los otros cinco carbonos del anillo.



PROBLEMA 29

Dibuje el mecanismo de la reacción del benceno con los siguientes electrófilos para formar un benceno sustituido.

a. ^{+}Br **c.** $CH_3\overset{+}{C}{=}O$

b. $^{+}NO_2$ **d.** $(CH_3)_3C^{+}$

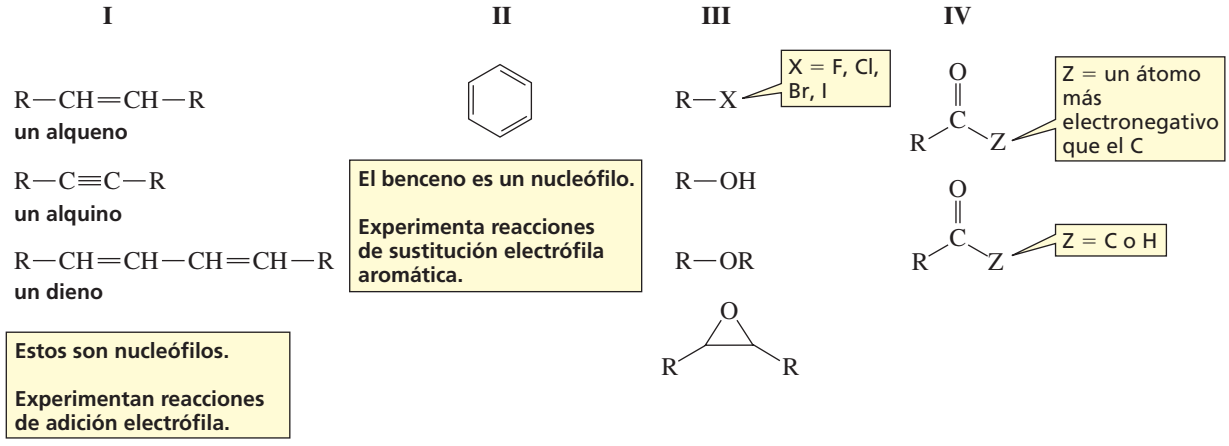
PROBLEMA 30

¿Cuál será el producto principal de la alquilación de Friedel-Crafts usando los siguientes cloruros de alquilo?

a. CH_3CH_2Cl **b.** $CH_3CH_2CH(Cl)CH_3$ **c.** $(CH_3)_3CCl$ **d.** $CH_2{=}CHCH_2Cl$

7.18 RESUMEN DE LAS REACCIONES DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS

En la primera reacción de compuestos orgánicos introducida en la Sección 5.2, se vio que los compuestos orgánicos se podían clasificar en familias, y que todos los miembros de una familia reaccionan de la misma manera. También se dijo que cada familia se podía poner en uno de los cuatro grupos, y que todas las familias de un grupo reaccionan de forma similar. Véase el primer grupo:



Todas las familias del primer grupo son nucleófilos por sus dobles o triples enlaces carbono-carbono que son ricos en electrones. Y como los dobles y triples enlaces tienen enlaces π relativamente débiles, las familias de este grupo dan reacciones de adición. Como la primera especie en reaccionar con un nucleófilo es un electrófilo, las reacciones que dan las familias de este grupo se llaman *reacciones de adición electrófila*.

- Los alquenos tienen un enlace π, y dan una reacción de adición electrófila.
- Los alquinos tienen dos enlaces π, y pueden dar dos reacciones de adición electrófilas. Pero si en la primera reacción de adición se forma un enol, el enol se traspone rápidamente en una cetona (o un aldehído) de forma que la segunda adición ya no puede ocurrir.
- Si los dobles enlaces de un dieno son aislados, reacciona igual que los alquenos. Si los dobles enlaces son conjugados, dan reacciones de adición 1,2 o 1,4, porque el carbocatión intermedio tiene electrones deslocalizados.

El benceno pertenece al segundo grupo. El benceno es un nucleófilo, por lo que reacciona con electrófilos. Para conservar la aromaticidad del anillo, el benceno da reacciones de sustitución electrófila aromática.

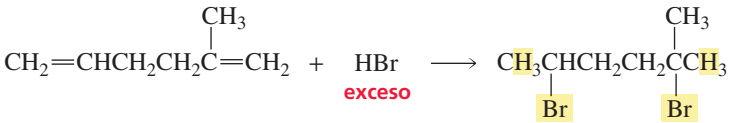
En el Capítulo 8 se verán las familias del tercer grupo.

CONCEPTOS A RECORDAR

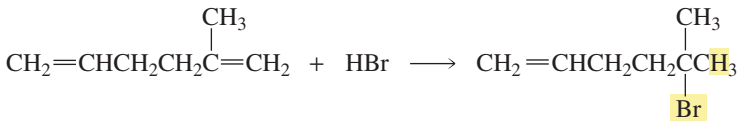
- Los **electrones localizados** son los que pertenecen a un solo átomo, o están compartidos entre dos átomos. Los **electrones deslocalizados** están compartidos por más de dos átomos.
- Los electrones deslocalizados aparecen cuando un orbital *p* se solapa con los orbitales *p* de sus carbonos contiguos.
- La deslocalización de electrones ocurre solamente si todos los átomos que comparten los electrones deslocalizados están en un plano o próximo a él.
- Los seis electrones π del benceno están compartidos por los seis carbonos. Por tanto, el benceno es una molécula plana con seis electrones π deslocalizados**.**
- Las **estructuras de resonancia**, son estructuras con electrones localizados que se aproximan a la estructura del compuesto que tiene electrones deslocalizados**:** el **híbrido de resonancia**.
- Para dibujar las estructuras de resonancia hay que mover electrones π o pares de electrones solitarios hacia un átomo sp^2.
- Cuanto mayor es la estabilidad prevista de una estructura de resonancia, más contribuye a la estructura del híbrido, y más parecida es su estructura a la molécula real.
- Un **híbrido de resonancia** es más estable que la estabilidad prevista de cualquiera de sus estructuras de resonancia.
- La **energía de deslocalización** (o **energía de resonancia**) es la estabilidad extra que gana el compuesto por tener electrones deslocalizados. Indica cuánto más estable es un compuesto por tener electrones deslocalizados,de lo que sería si todos sus electrones fueran localizados.
- Cuanto mayor es el número de estructuras de resonancia relativamente estables, y más equivalentes sean, mayor es la energía de deslocalización.
- Un ácido carboxílico y un fenol son más ácidos que un alcohol y estos más ácidos que una anilina protonada, porque *la pérdida de un protón de un ácido carboxílico, de un fenol o de una anilina protonada viene acompañada de un aumento de la energía de deslocalización.*
- La donación de electrones a través de enlaces π se llama **donación de electrones de resonancia;** la extracción de electrones a través de enlaces π se llama **inducción de electrones de resonancia**.
- Los sustituyentes unidos a anillos bencénicos pueden extraer electrones **inductivamente**, donar electrones por **hiperconjugación**, y donar y capturar electrones por **resonancia**.
- Los sustituyentes inductores de electrones aumentan la acidez (disminuyen los valores de pK_a) de los fenoles sustituidos, ácidos benzoicos sustituidos, y anilinas protonadas sustituidas, mientras los sustituyentes dadores de electrones disminuyen su acidez (aumentan los valores de pK_a).
- Un dieno aislado, como un alqueno, solamente da adición 1,2. Si solamente hay reactivo electrófilo para adicionar un doble enlace, se adicionará preferentemente al que forme el carbocatión más estable.
- Un dieno conjugado reacciona con un mol de reactivo electrófilo para formar un **producto de adición 1,2** y **un producto de adición 1,4**. La primera etapa de la reacción es la adición del electrófilo a uno de los carbonos sp^2 del extremo del sistema conjugado.
- En una **reacción Diels-Alder**, un **dieno conjugado** reacciona con un **dienófilo** para formar un compuesto cíclico.
- La reactividad del **dienófilo** aumenta con los grupos inductores de electrones unidos a los carbonos sp^2.
- Un **compuesto aromático** tiene una nube de electrones π cíclica e ininterrumpida que contiene un número impar de pares de electrones π. Los compuestos aromáticos son muy estables.
- El benceno es aromático y da **reacciones de sustitución aromática electrófila**.
- Las reacciones de sustitución electrófila aromática son la halogenación, nitración, sulfonación y la acilación y alquilación de Friedel-Crafts.
- Una vez generado el electrófilo, todas las reacciones de sustitución electrófila aromática tienen el mismo mecanismo en dos etapas: (1) el benceno forma un enlace con el electrófilo, formando un carbocatión intermedio; y (2) una base arranca un protón del carbono que ha formado el enlace con el electrófilo.

RESUMEN DE REACCIONES

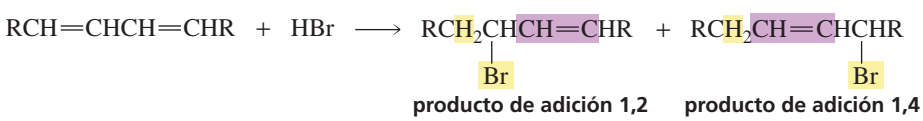
1. En presencia de exceso de reactivo electrófilo, ambos dobles enlaces de un dieno aislado dan la adición electrófila (Sección 7.11). El mecanismo se encuentra en la página 236.



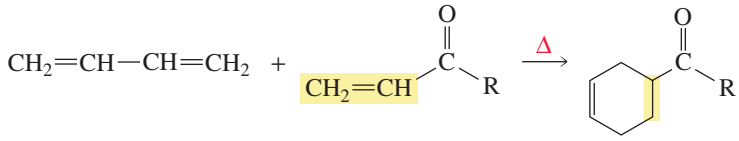
En presencia de 1 mol de reactivo electrófilo, 1 mol de dieno solo el doble enlace más reactivo de un dieno aislado dará adición electrófila.



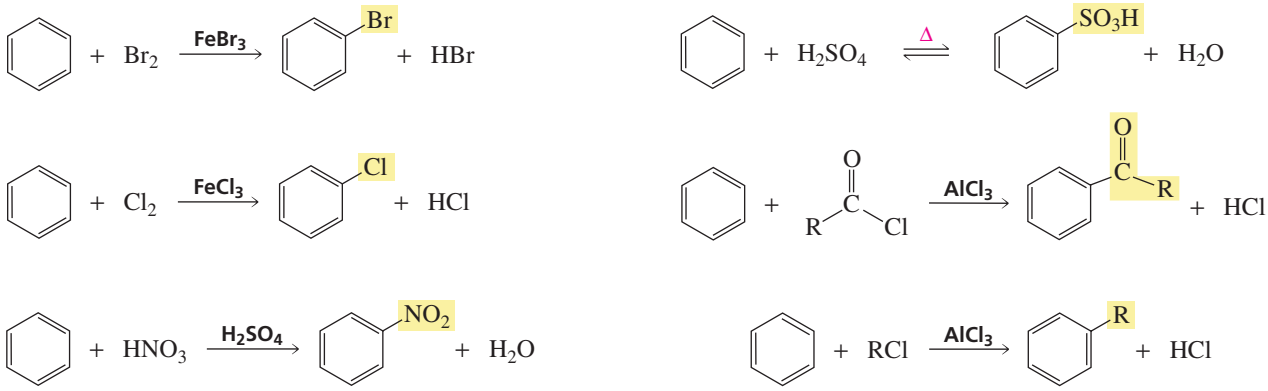
2. En presencia de 1 mol de reactivo electrófilo, y un mol de dieno conjugado, puede darse una adición 1,2 o una adición 1,4 (Sección 7.11). El mecanismo se encuentra en la página 237.



3. Los dienos conjugados dan una adición 1,4 con un dienófilo (reacción de Diels-Alder; Sección 7.12). El mecanismo se encuentra en la página 238.

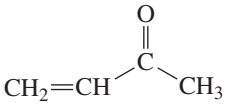


4. Reacciones de sustitución electrófila aromática (Sección 7.16 y 7.17). El mecanismo se encuentra en la página 246.



PROBLEMAS

31. ¿Cuál de los siguientes tiene electrones deslocalizados?

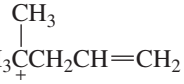
a. 

b. $CH_3CH{=}CHOCH_2CH_3$

c. $CH_3CH{=}CHCH{=}\overset{+}{C}HCH_2$

d. $CH_3\overset{+}{C}HCH_2CH{=}CH_2$

e.

f. 

g. $CH_2{=}CHCH_2CH{=}CH_2$

h. $CH_3CH_2NHCH_2CH{=}CHCH_3$

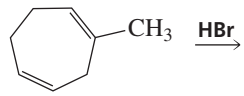
i.

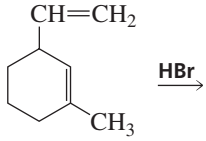
j.

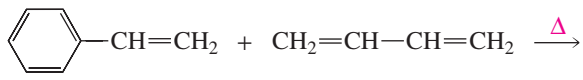
k. $CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH{=}CH_2$

l. $CH_3CH_2NHCH{=}CHCH_3$

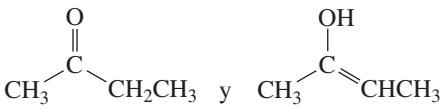
32. ¿Cuál es el producto principal en cada una de las siguientes reacciones? Supóngase que los reactivos están en relación 1:1.

a. 

b. 

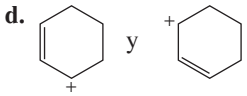
c. 

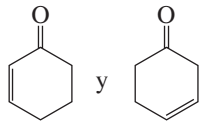
33. Las siguientes parejas son: ¿estructuras de resonancia o compuestos diferentes?

a. 

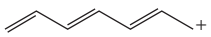
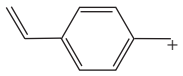
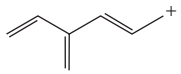
b. $CH_3\overset{+}{C}HCH{=}CHCH_3$ y $CH_3CH{=}CHCH_2\overset{+}{C}H_2$

c. $CH_3CH{=}CH\overset{+}{C}HCH{=}CH_2$ y $CH_3\overset{+}{C}HCH{=}CHCH{=}CH_2$

d. 

e. 

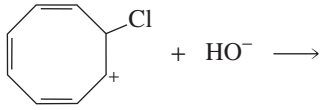
34. Dibuje las estructuras de resonancia de los siguientes carbocationes.

a.  **b.**  **c.** 

35. ¿Cuál es el producto de la reacción del benceno cada uno de los siguientes reactivos?

a. $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 + AlCl_3$ **b.** $CH_2{=}CHCH_2Cl + AlCl_3$ **c.** $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}Cl + AlCl_3$

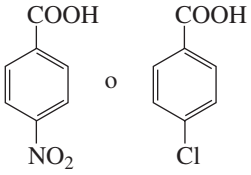
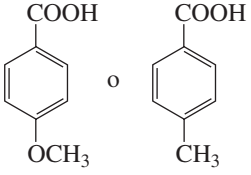
36. Dibuje todos los productos de la siguiente reacción



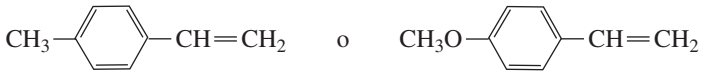
37. Para cada afirmación de la Columna I, indique cuál es el sustituyente de la Columna II que se ajusta a la descripción de un sustituyente (Z) en un anillo bencénico.

Columna I	Columna II
a. Z dona electrones inductivamente, pero no dona ni cede electrones por resonancia	OH
b. Z atrae electrones inductivamente y atrae electrones por resonancia	Br
c. Z atrae electrones inductivamente y dona electrones por resonancia, pero es mejor atrayendo inductivamente.	$^+NH_3$
d. Z atrae electrones inductivamente y dona electrones por resonancia, pero es mejor donando por resonancia.	CH_2CH_3
e. Z atrae electrones inductivamente, pero no dona ni atrae electrones por resonancia.	NO_2

38. De cada una de las siguientes parejas: ¿cuál es más ácida?

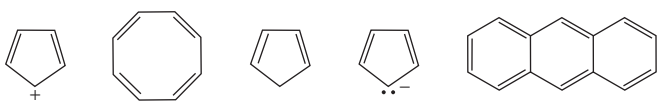
a.  **b.** 

39. ¿Cuál de los siguientes compuestos reaccionará con HBr más rápidamente?



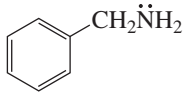
40. ¿Qué compuesto tendrá mayor calor de hidrogenación: el 1,2-pentadieno o el 1,4-pentadieno?

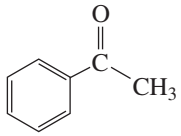
41. ¿Cuál de las siguientes especies son aromáticas?

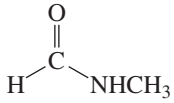


42. a. Dibuje las estructuras de resonancia de las siguientes especies, indicando cuáles son las estructuras mayoritarias y cuáles minoritarias en el híbrido de resonancia.

1. $CH_3CH{=}CHOCH_3$

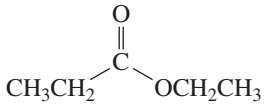
2. 

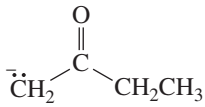
3. 

4. 

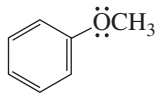
5. $CH_3CH{=}C\overset{+}{H}CH_2$

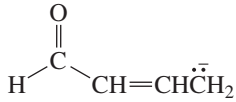
6.

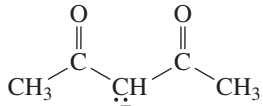
7. 

8. 

9. $CH_3CH{=}CHCH{=}C\overset{+}{H}CH_2$

10. 

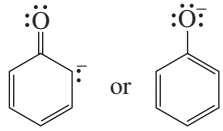
11. 

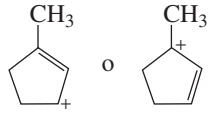
12. 

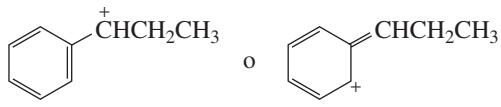
b. ¿Tiene alguna de ellas estructuras de resonancia que participan todas por igual en el híbrido de renonancia?

43. ¿Qué estructura de resonancia de cada pareja tiene la mayor contribución al híbrido de resonancia?

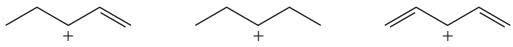
a. $CH_3\overset{+}{C}HCH{=}CH_2$ o $CH_3CH{=}C\overset{+}{H}CH_2$

b. 

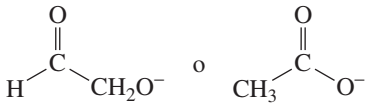
c. 

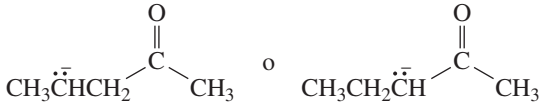
d. 

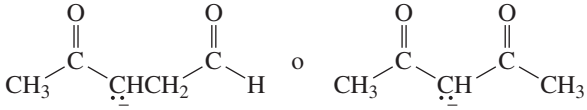
44. Ordene los siguientes carbocationes de más estable a menos estable.

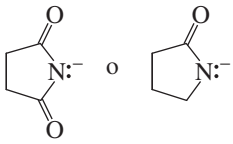


45. ¿Qué especie de cada pareja, es la más estable?

a. 

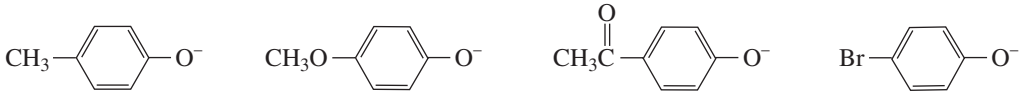
b. 

c. 

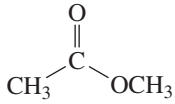
d. 

46. ¿Qué especie de cada pareja del problema 45, es la base más fuerte?

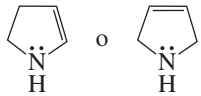
47. Ordene los siguientes aniones de más básico a menos básico.



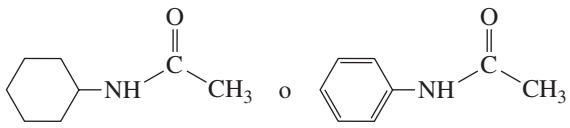
48 a. ¿Qué átomo de oxígeno tiene mayor densidad electrónica?



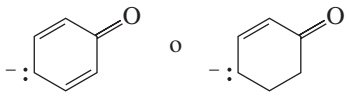
b. ¿Qué compuesto tiene mayor densidad electrónica en su átomo de nitrógeno?



c. ¿Qué compuesto tiene mayor densidad electrónica en su átomo de oxígeno?

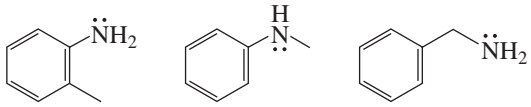


d. ¿Qué especie es la base más fuerte?

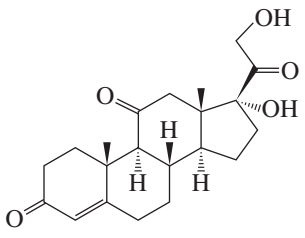


49. ¿Quién puede perder más fácilmente un protón: un grupo metilo unido al ciclohexano o un grupo metilo unido al benceno?

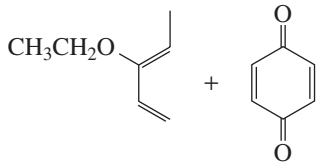
50. ¿Qué compuesto es la base más fuerte?



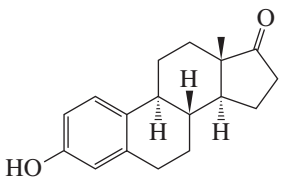
51. a. El anillo B de la cortisona (Sección 3.14), un esteroide, se forma mediante la reacción de Diels-Alder usando los dos reactivos que se muestran a continuación. ¿Cuál es el producto de esta reacción?



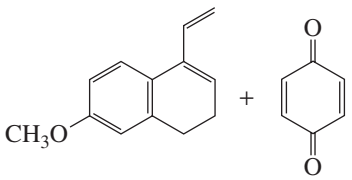
cortisona



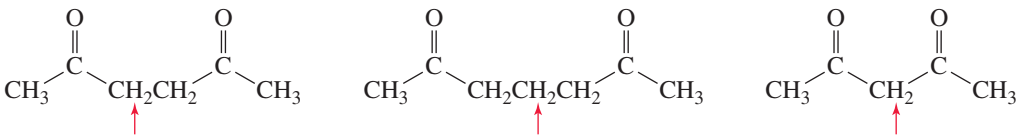
b. El anillo C de la estrona (un esteroide) se forma mediante la reacción de Diels-Alder usando los dos reactivos que se muestran a continuación. ¿Cuál es el producto de esta reacción?



estrona

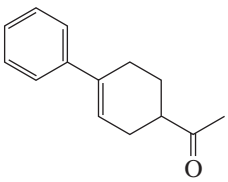


52. Ordene los hidrógenos indicados en los siguientes compuestos de más ácido a menos ácido.

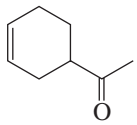


53. ¿Cómo se pueden sintetizar los siguientes compuestos usando una reacción de Diels-Alder?

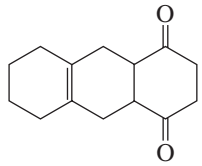
a.



b.



c.



54. Dibuje los productos obtenidos en la reacción de 1 mol de HBr con 1 mol de 2,5-dimetil-1,3,5-hexatrieno.

55. ¿Cómo afectan los siguientes sustituyentes en la velocidad de una reacción de Diels-Alder?

a. un sustituyente en el dieno que sea donante de electrones
b. un sustituyente en el dienófilo que sea donante de electrones
c. un sustituyente en el dieno que sea inductor de electrones

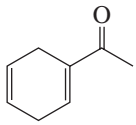
56. **a.** ¿Qué dienófilo de cada pareja es más reactivo en una reacción de Diels-Alder?

1. $CH_2{=}CHCH{=}O$ o $CH_2{=}CHCH_2CH{=}O$ **2.** $CH_2{=}CHCH{=}O$ o $CH_2{=}CHCH_3$

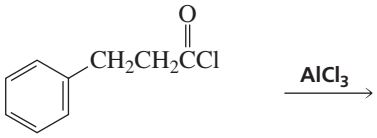
b. ¿Qué dieno es más reactivo en una reacción de Diels-Alder?

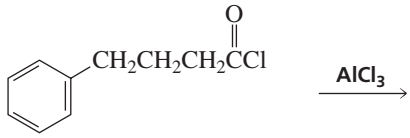
$CH_2{=}CHCH{=}CHOCH_3$ o $CH_2{=}CHCH{=}CHCH_2OCH_3$

57. ¿Qué dos juegos de dieno conjugado y dienófilo se pueden utilizar para preparar el siguiente compuesto?

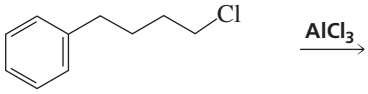


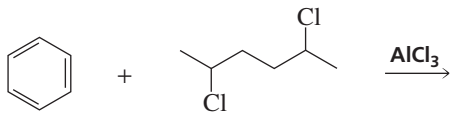
58. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

a. 

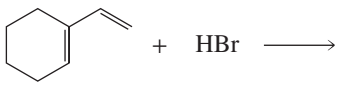
b. 

59. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

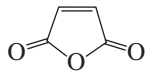
a. 

b. 

60. ¿Cuáles son los productos de la siguiente reacción y cuántos estereoisómeros de cada producto se pueden obtener?

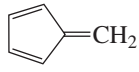


61. Intentando recristalizar anhídrido maleíco, un estudiante lo disolvió en ciclopentadieno recién destilado, en lugar de hacerlo en ciclopentano recién destilado. ¿Consiguió hacer la recristalización?

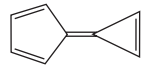


anhídrido maleíco

62. **a.** ¿En que dirección va el momento dipolar en el fulveno? Explíquelo.
b. ¿En que dirección va el momento dipolar en el caliceno? Explíquelo.

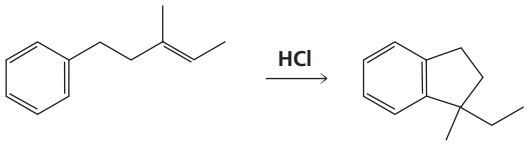


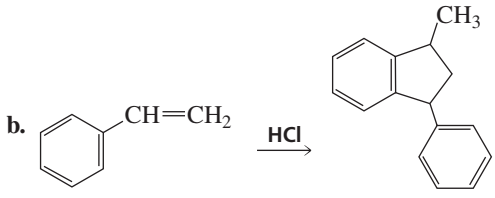
fulveno



caliceno

63. Propónga un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones.

a. 

b. 

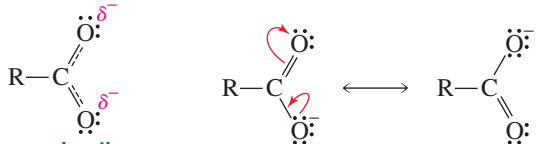
TUTORÍA

Basada en MasteringChemistry®

DIBUJO DE ESTRUCTURAS DE RESONANCIA

Se ha visto que los químicos utilizan flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones cuando los reactivos se convierten en productos (véase la Tutoría de la página 174). También se utilizan flechas curvas con las estructuras de resonancia.

También se ha visto que los electrones deslocalizados son electrones compartidos por más de dos átomos. Cuando los electrones están compartidos por más de dos átomos, no se pueden utilizar líneas continuas para representar la localización de los electrones con precisión. Por ejemplo, en el ion carboxilato, un par de electrones es compartido por un carbono y dos oxígenos. El par de electrones deslocalizados se representa por una línea discontinua sobre los tres átomos. Esta estructura se llama **híbrido de resonancia**. El híbrido de resonancia muestra que la carga negativa está repartida entre los dos oxígenos.



Los químicos no usan líneas discontinuas en las estructuras de resonancia porque, a diferencia de las líneas continuas que representan dos electrones, las líneas discontinuas no especifican el número de electrones que se representan. Sin embargo, los químicos usan estructuras con electrones localizados (representados por líneas continuas) para aproximarse al híbrido de resonancia que tiene electrones deslocalizados (representados por líneas discontinuas). Estas estructuras aproximadas se llaman **estructuras de resonancia**. Se utilizan flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones para ir de una estructura a la siguiente.

REGLAS PARA DIBUJAR ESTRUCTURAS DE RESONANCIA

A continuación se dan tres reglas sencillas para transformar una estructura de resonancia en otra:

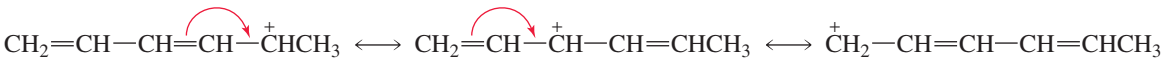
1. Solamente se mueven electrones; los átomos *nunca* se mueven.
2. Los únicos electrones que se mueven son electrones π (electrones en enlaces π) y pares de electrones solitarios.
3. Los electrones se mueven siempre hacia un átomo con hibridación sp^2 o sp. Un carbono sp^2 es un carbono cargado positivamente o un carbono de un doble enlace; un carbono sp es un carbono de un triple enlace.

(En el Capítulo 14, se verá que los electrones también se pueden mover hacia un carbono con un electrón desapareado, que también es un carbono sp^2).

Moviendo electrones π hacia un carbono sp^2 que está cargado positivamente

En el siguiente ejemplo los electrones π se van a mover hacia un carbono cargado positivamente. Como el átomo no tienen completo su octeto, puede aceptar los electrones. El carbono cargado positivamente en la primera estructura de resonancia, es neutro en la segunda porque ya ha recibido los electrones. El carbono que pierde la compartición de los electrones π en la primera estructura de resonancia, es el que queda cargado positivamente en la segunda.

Puede verse que el siguiente carbocatión tiene tres estructuras de resonancia.



Se puede ver que yendo de una estructura a la siguiente, el número total de electrones no cambia. Todas las estructuras de resonancia deben tener la misma carga.

PROBLEMA 1 Dibuje las estructuras de resonancia del carbocatión siguiente. (Las respuestas se encuentran inmediatamente después del problema 12):

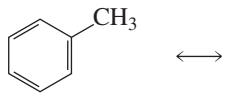
$$CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \longleftrightarrow$$

PROBLEMA 2 Dibuje las estructuras de resonancia del carbocatión siguiente:

Moviendo electrones π hacia un carbono sp^2 que tiene un doble enlace

En el siguiente ejemplo los electrones π se van a mover hacia un carbono con un doble enlace. El átomo al que van los electrones, puede aceptarlos porque el enlace π puede romperse.

PROBLEMA 3 Dibuje la estructura de resonancia del siguiente compuesto:

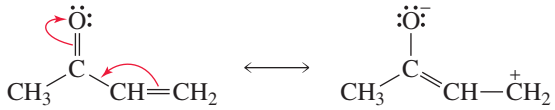


En el siguiente ejemplo los electrones pueden moverse con la misma facilidad hacia la izquierda (indicado por las flechas rojas) o hacia la derecha (indicado por las flechas azules). Cuando se comparan las cargas de la estructura de resonancia, se ve que las cargas sobre los carbonos extremos, se cancelan, de forma que no hay cargas en el híbrido de resonancia.

$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$

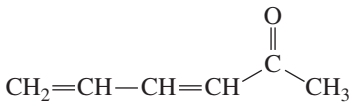
híbrido de resonancia

Cuando los electrones pueden moverse en ambas direcciones y hay alguna diferencia en la electronegatividad de los átomos a los que se puede mover, los electrones siempre se mueven hacia el átomo más electronegativo. Por ejemplo, en el siguiente ejemplo, los electrones se mueven hacia el oxígeno, y nunca hacia el carbono.



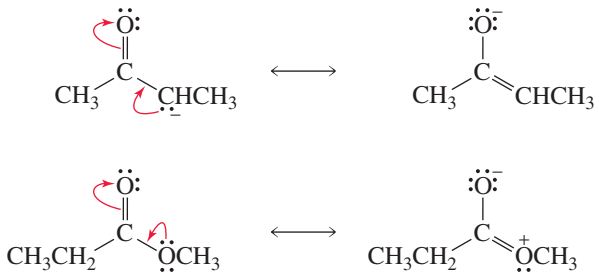
Se puede ver que la primera estructura de resonancia tiene carga 0. Al no cambiar el número de electrones en la molécula, la otra estructura de resonancia debe tener carga 0. (Una carga neta 0 no significa que no haya cargas en algunos átomos; una estructura de resonancia con una carga positiva en un átomo y una carga negativa en otro tiene carga neta 0).

PROBLEMA 4 Dibuje la estructura de resonancia del siguiente compuesto:

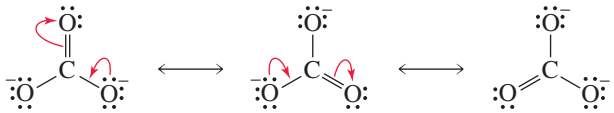


Moviendo un par solitario hacia un carbono sp^2 que tiene un doble enlace

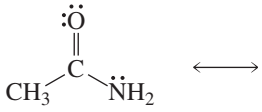
En los siguientes ejemplos, los electrones solitarios se mueven hacia un carbono que tiene un doble enlace. Observe que las flechas comienzan en un par de electrones, no en una carga negativa. En el primer ejemplo, cada estructura de resonancia tiene carga −1; en el segundo ejemplo, cada estructura de resonancia no tiene carga o una carga neta 0.



La siguiente especie tiene tres estructuras de resonancia. Observe de nuevo que las flechas comienzan en un par de electrones solitarios, no en una carga negativa. Los tres átomos de oxígeno comparten las dos cargas negativas, pero cada átomo de oxígeno en el híbrido tiene dos tercios de una carga negativa.

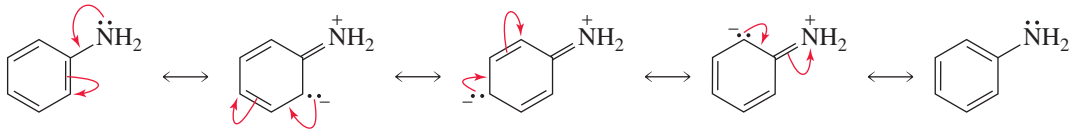


PROBLEMA 5 Dibuje la estructura de resonancia del siguiente compuesto:



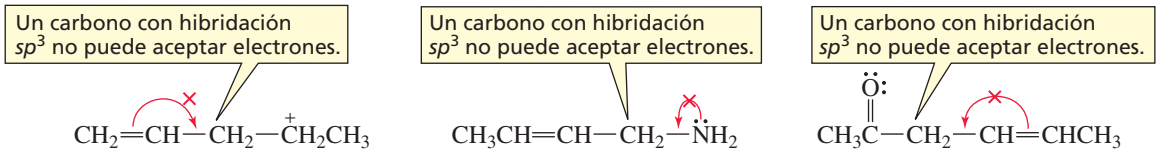
Observe en el ejemplo siguiente que el par de electrones solitarios se mueve desde el átomo más electronegativo de la molécula. Esta es la única forma de que haya deslocalización de electrones (y cualquier deslocalización es mejor que ninguna). Los electrones π no se pueden mover hacia el oxígeno porque el átomo de oxígeno tiene su octeto completo (con hibridación sp^3). Hay que recordar que los electrones se mueven solo hacia un átomo con hibridación sp^2 o sp.

El compuesto del siguiente ejemplo tiene cinco estructuras de resonancia. Para llegar a la segunda estructura, un par solitario del nitrógeno se mueve hacia un carbono sp^2. Observe que la primera y la quinta estructuras no son iguales; son parecidas a las estructuras de resonancia del benceno (véase la página 218).

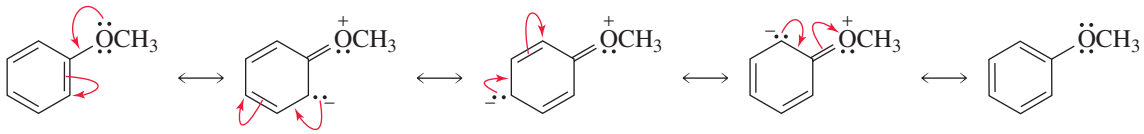


PROBLEMA 6 Dibuje la estructura de resonancia del siguiente compuesto:

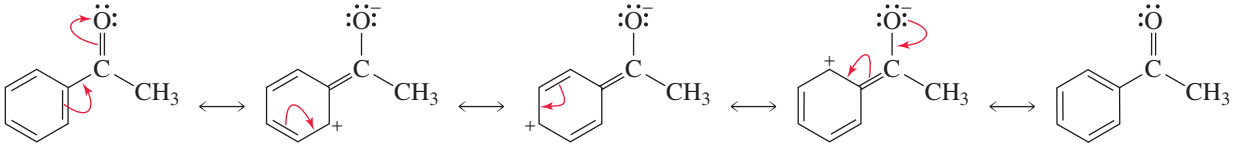
Las siguientes especies no tienen electrones deslocalizados. Los electrones no se pueden mover hacia un átomo con hibridación sp^3 porque ese átomo tiene su octeto completo y no tiene enlaces π que pueda romper y por lo tanto no acepta más electrones.



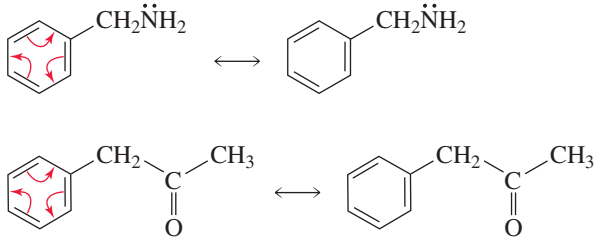
Observe las diferencias en las estructuras de resonancia de los dos ejemplos siguientes. En el primer ejemplo, los electrones se *mueven hacia* el anillo bencénico; es decir, un par solitario del átomo unido al anillo se mueve hacia un carbono sp^2.



En el siguiente ejemplo, los electrones se *mueven hacia afuera* del anillo bencénico. Primero, un enlace π se mueve hacia un carbono sp^2. El movimiento del electrón es hacia el oxígeno porque el oxígeno es más electronegativo que el carbono. Después, para dibujar las otras estructuras, un enlace π se mueve hacia una carga positiva.

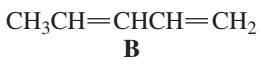


En los siguientes ejemplos, el átomo unido al anillo no tiene par solitario ni enlace π. Por tanto, el sustituyente tiene que donar electrones al anillo; no puede aceptar electrones del anillo. Entonces, estos compuestos solo tienen dos estructuras de resonancia: las que son similares a las estructuras de resonancia del benceno.



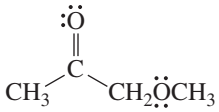
PROBLEMA 7 ¿Cuál de las siguientes especies tiene electrones deslocalizados?

A

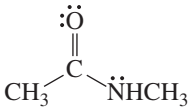


B

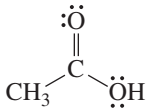
C



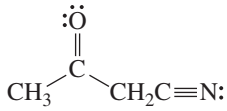
D



E



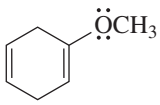
F



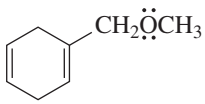
G

H

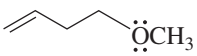
I



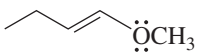
J



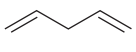
K



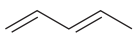
L



M



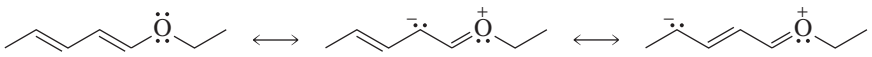
N



O

PROBLEMA 8 Dibuje las estructuras de resonancia de los compuestos del Problema 7 que tienen electrones deslocalizados.

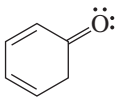
PROBLEMA 9 Dibuje las flechas curvas que muestren cómo se pasa de una estructura a la siguientes.



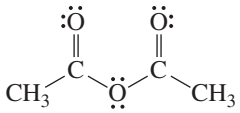
PROBLEMA 10 Dibuje las estructuras de resonancia de cada una de las siguientes especies.

a.

c.



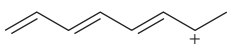
e.



b.

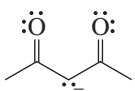
d. $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}\ddot{N}H_2$

f.

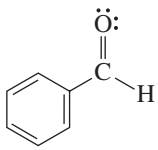


PROBLEMA 11 Dibuje las estructuras de resonancia de cada una de las siguientes especies.

a.

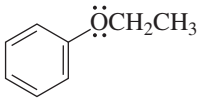


c.

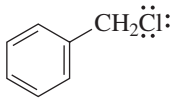


e.

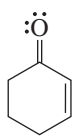
b.



d.

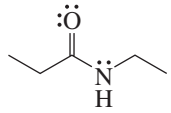


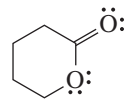
f.

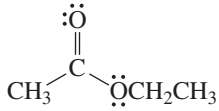


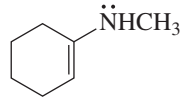
PROBLEMA 12 Dibuje las estructuras de resonancia de cada una de las siguientes especies.

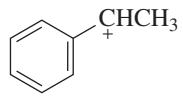
a.

c. 

e. 

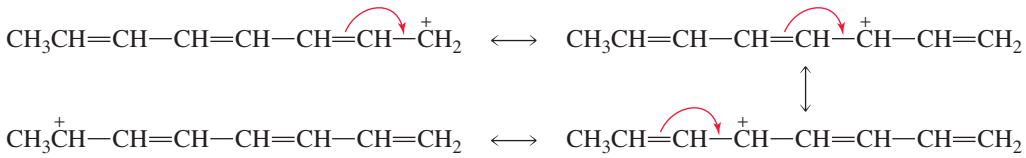
b. 

d. 

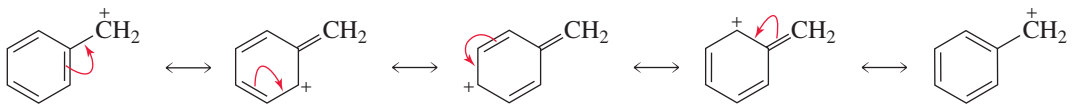
f. 

RESPUESTAS A LOS PROBLEMAS DE DIBUJO DE ESTRUCTURAS DE RESONANCIA

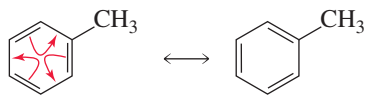
PROBLEMA 1 Solución



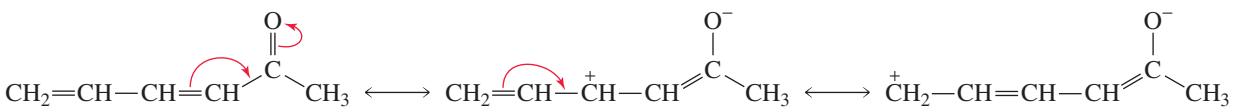
PROBLEMA 2 Solución



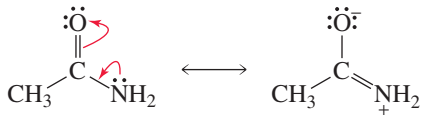
PROBLEMA 3 Solución



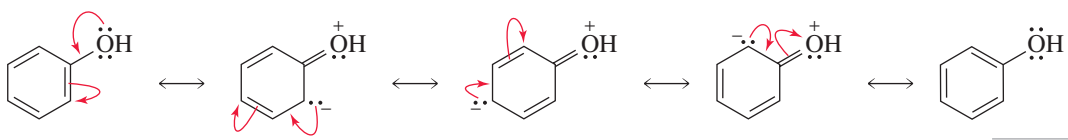
PROBLEMA 4 Solución



PROBLEMA 5 Solución



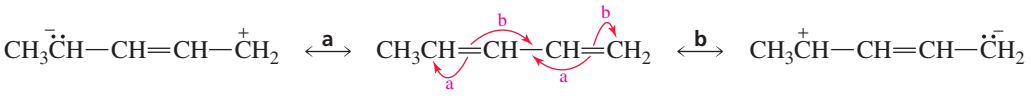
PROBLEMA 6 Solución



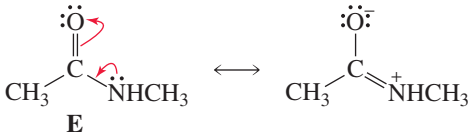
PROBLEMA 7 Solución

B, E, F, H, J, M y O

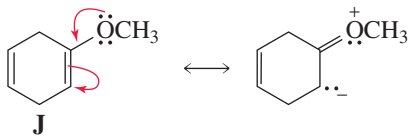
PROBLEMA 8 Solución



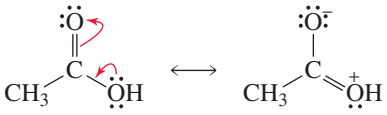
B



E

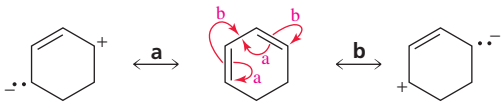


J

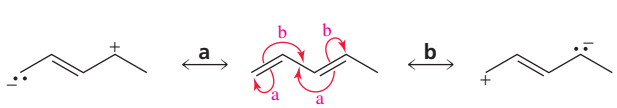


F

M

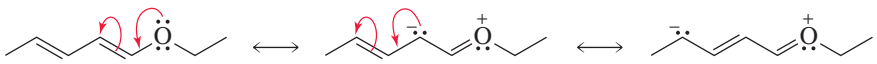


H



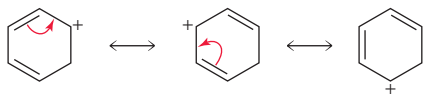
O

PROBLEMA 9 Solución

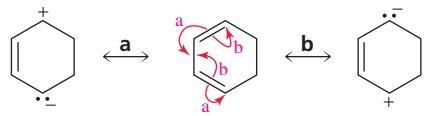


PROBLEMA 10 Solución

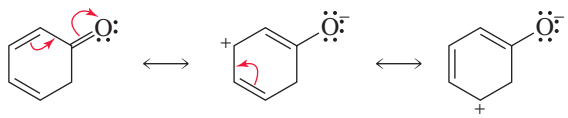
a.



b. Observe en el siguiente ejemplo que los electrones se mueven tanto en el sentido de las agujas del reloj como en el contrario.

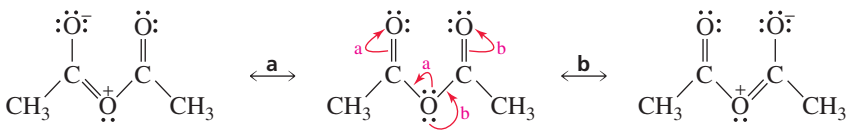


c.



d.

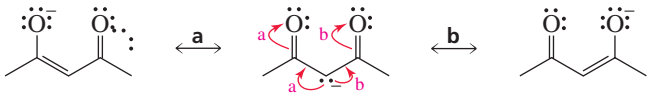
e. Observe en el siguiente ejemplo que el par de electrones solitarios se puede mover hacia cualquiera de los dos carbonos sp^2.



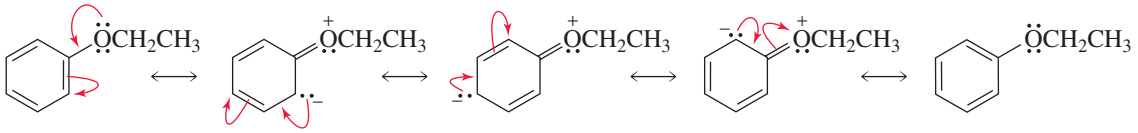
f.

PROBLEMA 11 **Solución**

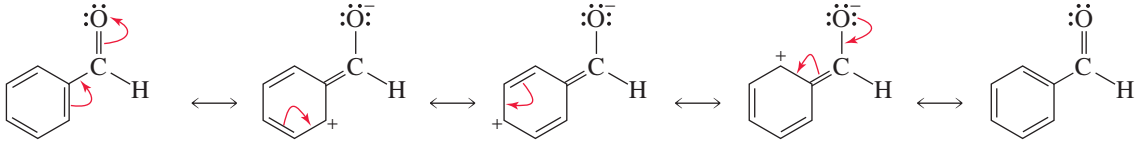
a.



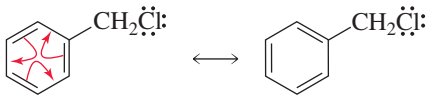
b.



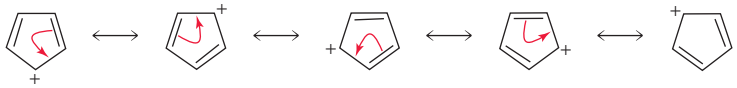
c.



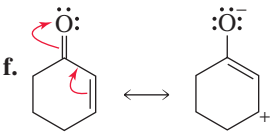
d.



e.

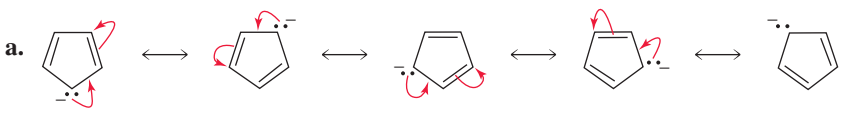


f.

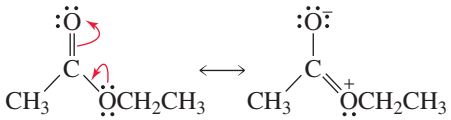


PROBLEMA 12 **Solución**

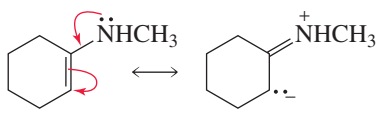
a.



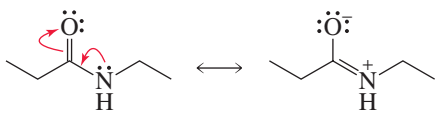
b.



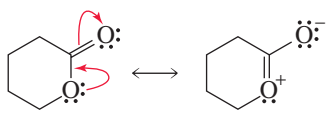
d.



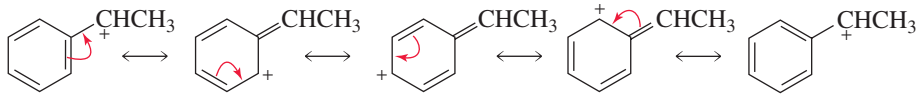
c.



e.



f.



MasteringChemistry®
para Química Orgánica

Las tutorías de MasteringChemistry le guiarán a través de distintos temas de la química, con tutorías específicas que proporcionan atención individual. Estas tutorías están diseñadas para guiarnos con ayudas y con respuestas específicas a nuestras necesidades. Para hacer más ejercicios de dibujar estructuras de resonancia se recomienda ir a MasteringChemistry, donde se pueden encontrar las siguientes tutorías:

- Dibujo de estructuras de resonancia I.
- Dibujo de estructuras de resonancia II.
- Dibujo de estructuras de resonancia de bencenos sustituidos.

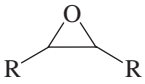
8 Reacciones de sustitución y eliminación de los halogenuros de alquilo

Esta caricatura fue publicada en Times Magazine, el 30 de junio de 1947

En este capítulo se verá cómo el uso generalizado del DDT dio lugar al nacimiento del movimiento conservacionista. Se verá por qué la vida se basa en el carbono y no en el silicio, que está justo debajo del carbono en la Tabla Periódica y es mucho más abundante en la corteza terrestre.

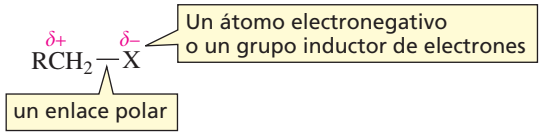
Grupo III

R—X (X = F, Cl, Br, I)
R—OH
R—OR



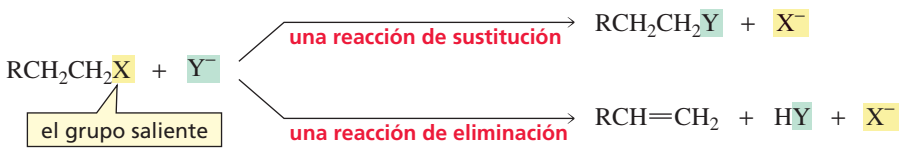
Se ha visto que las familias de compuestos orgánicos se pueden colocar en uno de los cuatro grupos, y que todas las familias de un grupo reaccionan de forma similar (Sección 5.2). Este capítulo comienza con la discusión de las familias de compuestos que pertenecen al Grupo III.

Todas las familias del Grupo III tienen un átomo electronegativo o un grupo inductor de electrones unido a un carbono sp^3. Este átomo o grupo, crea un enlace polar que permite al compuesto dar reacciones de sustitución y/o de eliminación.



*En una **reacción de sustitución**, el átomo electronegativo o el grupo inductor de electrones se remplaza por otro átomo o grupo.*

*En una **reacción de eliminación**, el átomo electronegativo o el grupo inductor de electrones se elimina, junto a un hidrógeno, de un átomo de carbono contiguo.*



El átomo o grupo que es *sustituido* o *eliminado* se llama **grupo saliente**.

Este capítulo se dedica a las reacciones de sustitución y de eliminación de los halogenuros de alquilo; compuestos en los que el grupo saliente es un ion halogenuro (F^-, Cl^-, Br^-, o I^-)*.

halogenuros de alquilo

R—F	R—Cl	R—Br	R—I
un fluoruro de alquilo	**un cloruro de alquilo**	**un bromuro de alquilo**	**un yoduro de alquilo**

Los halogenuros de alquilo son una buena familia de compuestos para empezar el estudio de las reacciones de sustitución y eliminación, porque los grupos salientes son relativamente buenos; es decir, los iones halogenuro son fáciles de desplazar. Una vez aprendidas las reacciones de los halogenuros de alquilo, se estará preparado para abordar el Capítulo 9 que estudia las reacciones de sustitución y eliminación de compuestos con grupos salientes más pobres (los que son más difíciles de desplazar).

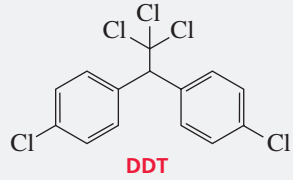
Las reacciones de sustitución y eliminación son importantes en química orgánica, porque hacen posible convertir los halogenuros de alquilo accesibles en una gran variedad de otros compuestos. Las reacciones de sustitución y eliminación son importantes en las células animales y vegetales. Como las células son un medio predominantemente acuoso, y los halogenuros de alquilo son insolubles en agua, los sistemas biológicos utilizan compuestos en los que el grupo que es remplazado es más polar que un halógeno y por consiguiente más soluble en agua. Algunos de estos compuestos se verán en el Capítulo 9.

El DDT: una síntesis de organohalogenuros que mata las plagas de insectos

Los halogenuros de alquilo se usan como insecticidas desde 1939, cuando se descubrió que el DDT (sintetizado por primera vez en 1874) tenía una alta toxicidad para los insectos y una relativamente baja toxicidad para los mamíferos. El DDT se usó mucho durante la segunda guerra mundial para controlar el tifus y el paludismo, tanto en la población civil como en la militar. Ha salvado millones de vidas, pero nadie se dio cuenta en aquel momento que, debido a su estabilidad, el DDT es resistente a la biodegradación. Además, el DDT no es soluble en agua. Por todo ello, se acumula en los tejidos grasos de aves y peces y puede pasar a la cadena alimenticia. La mayor parte de los adultos tiene bajas concentraciones de DDT en sus organismos.

En 1962, Rachel Carson, una bióloga marina, publicó el libro titulado «La primavera silenciosa» (en inglés *Silent Spring*) donde señaló los impactos medioambientales del uso masivo del DDT. El libro fue muy difundido, y el gran público se mentalizó del problema de la contaminación ambiental, por primera vez. Su publicación fue un importante acontecimiento en el nacimiento del movimiento conservacionista. Debido a las preocupaciones surgidas, el DDT fue prohibido en los EE.UU. en 1972. En 2004, la Convención de Estocolmo prohibió su uso en todo el mundo, excepto para el control del paludismo en los países donde esta enfermedad es un grave problema de salud.

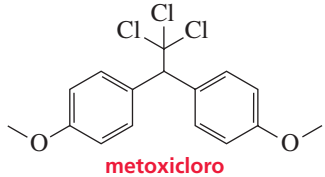
En la Sección 14.8 se estudiarán los efectos medioambientales de otros organohalogenuros sintéticos conocidos como los clorofluorhidrocarburos (CFC).



DDT

PROBLEMA 1

El metoxicloro es un insecticida que intentó ocupar el lugar del DDT porque no es soluble en los tejidos grasos y es más fácilmente biodegradable, pero también se puede acumular en el medio ambiente, y por ello, su uso fue prohibido en 2002 en la Unión Europea y en 2003 en EE.UU. ¿Porqué el metoxicloro es menos soluble que el DDT, en los tejidos grasos?



metoxicloro

* La Tabla 1.3 dice que el carbono y el yodo tienen la misma electronegatividad, pero la nube electrónica del yodo es mayor, lo que hace que sea más fácil de distorsionar. Como resultado, el enlace C—I reacciona como si fuese polar.

8.1 MECANISMO DE UNA REACCIÓN S_N2

Se verá que para una reacción de sustitución hay dos mecanismos diferentes. Como podía esperarse, en cada uno de estos mecanismos lo que ocurre es la *reacción de un nucleófilo con un electrófilo*. En ambos mecanismos el nucleófilo remplaza al grupo saliente, por lo que la reacción se llama **reacción de sustitución nucleófila**.

Ahora que ya se han visto los mecanismos de diversas reacciones diferentes, puede entenderse cómo se determinan los mecanismos. Un mecanismo debe describir paso a paso el proceso por el que los reactivos se convierten en productos; es una teoría que concuerda con la evidencia experimental acumulada sobre la reacción. Por tanto, *los mecanismos se determinan experimentalmente*. No son algo que los químicos hacen para explicar cómo ocurren las reacciones.

Evidencia experimental para el mecanismo de una reacción S_N2

Se puede aprender mucho sobre el mecanismo de una reacción estudiando su **cinética**; los factores que afectan a la velocidad de la reacción.

Por ejemplo, la velocidad de la siguiente reacción de sustitución nucleófila depende de las concentraciones de ambos reactivos. Si la concentración del halogenuros de alquilo (bromometano) se duplica, la velocidad de la reacción se duplica. Igualmente, si la concentración del nucleófilo (ion hidróxido) se duplica, la velocidad de la reacción se duplica. Si la concentración de ambos reactivos se duplica, la velocidad de la reacción se cuadruplica.

$$\underset{\text{bromometano}}{CH_3Br} + HO^- \longrightarrow \underset{\text{metanol}}{CH_3OH} + Br^-$$

Conocida la relación entre la velocidad de la reacción y la concentración de los reactivos, la ecuación de velocidad para la reacción se puede representar así:

$$\textbf{velocidad} \propto \textbf{[halogenuros de alquilo][nucleófilo]}$$

El signo de proporcionalidad ($\propto$) se puede remplazar por un signo de igualdad y una constante de proporcionalidad (k).

$$\textbf{velocidad} = \underset{\text{constante de velocidad}}{k}\ \textbf{[halogenuros de alquilo][nucleófilo]}$$

La constante de proporcionalidad se llama **constante de velocidad**. La magnitud de la constante de velocidad de una reacción indica la dificultad de los reactivos para superar la barrera de energía de la misma; es decir, la dificultad para alcanzar el estado de transición (Sección 5.3). Cuanto más grande es la constante de velocidad, más pequeña es la barrera de energía y más fácil es para los reactivos alcanzar el estado de transición (véase la Figura 8.2).

La **ecuación de velocidad** indica las moléculas involucradas en el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad. Por tanto, la ecuación de velocidad para la reacción del bromometano con el ion hidróxido nos dice que *ambos*, bromometano y ion hidróxido, participan en la etapa de formación del estado de transición.

PROBLEMA 2♦

¿Cómo afectaría a la velocidad de reacción del bromometano con el ion hidróxido, si se realizan los siguientes cambios en la concentración?

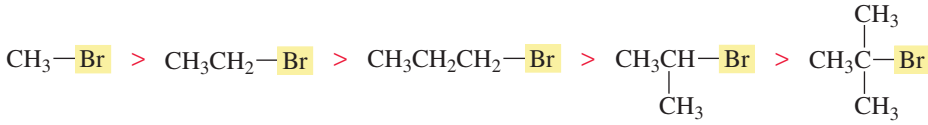
a. No se modifica la concentración del halogenuro de alquilo, pero se triplica la concentración del nucleófilo.

b. La concentración del halogenuro de alquilo se reduce a la mitad y la concentración del nucleófilo no se modifica.

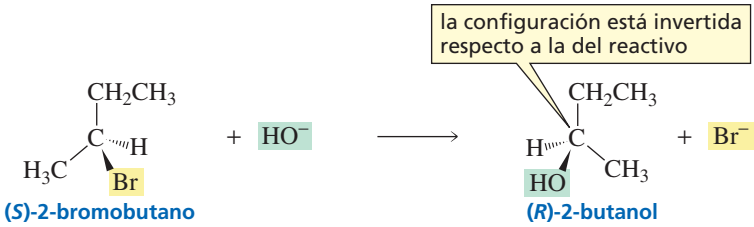
La reacción del bromometano con el ion hidróxido es un ejemplo de una **reacción S_N2**, donde S significa *sustitución*, N significa *nucleófila* y 2 indica que la reacción es *bimolecular*. **Bimolecular** significa que participan dos moléculas en el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad. En 1937, Edward Hughes y Christopher Ingold propusieron el mecanismo de una reacción S_N2. Basaron su mecanismo en las siguientes tres evidencias experimentales:

1. La velocidad de la reacción de sustitución depende de la concentración del halogenuro de alquilo y de la concentración del nucleófilo, lo que indica que ambos reactivos forman el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad.
2. Cuando el grupo alquilo aumenta su tamaño, la velocidad de la reacción de sustitución con el mismo nucleófilo se hace más lenta.

velocidades relativas de una reacción S_N2



3. La reacción de sustitución de un halogenuro de alquilo en el que el halógeno está unido a un centro asimétrico, conduce a la formación de solamente un estereoisómero y la configuración del centro asimétrico en el producto está invertida respecto a su configuración en el halogenuro de alquilo reaccionante.

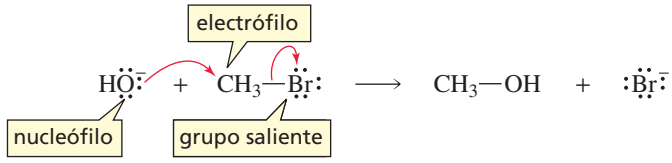


El mecanismo de una reacción S_N2

Basándose en las evidencias expuestas, Hughes e Ingold propusieron el siguiente mecanismo en una etapa para una reacción S_N2:

MECANISMO DE LA REACCIÓN S_N2 DE UN HALOGENURO DE ALQUILO

Una reacción S_N2 es una reacción en una sola etapa.



Un nucleófilo ataca por detrás al carbono al que está unido el grupo saliente.

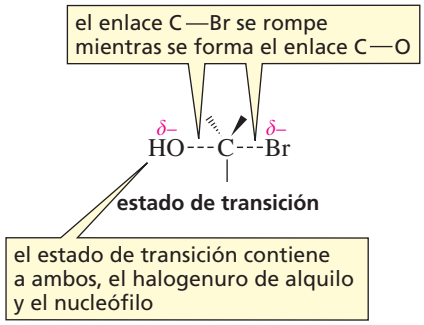
- El nucleófilo ataca por detrás al carbono (electrófilo) que sostiene al grupo saliente y lo desplaza.

Una colisión eficaz es aquella que conduce a la formación del producto. Una colisión eficaz en una reacción S_N2 requiere que el nucleófilo choque con el carbono por el lado opuesto al que esté unido el grupo saliente. Por esto, se dice que el carbono sufre un **ataque por detrás**.

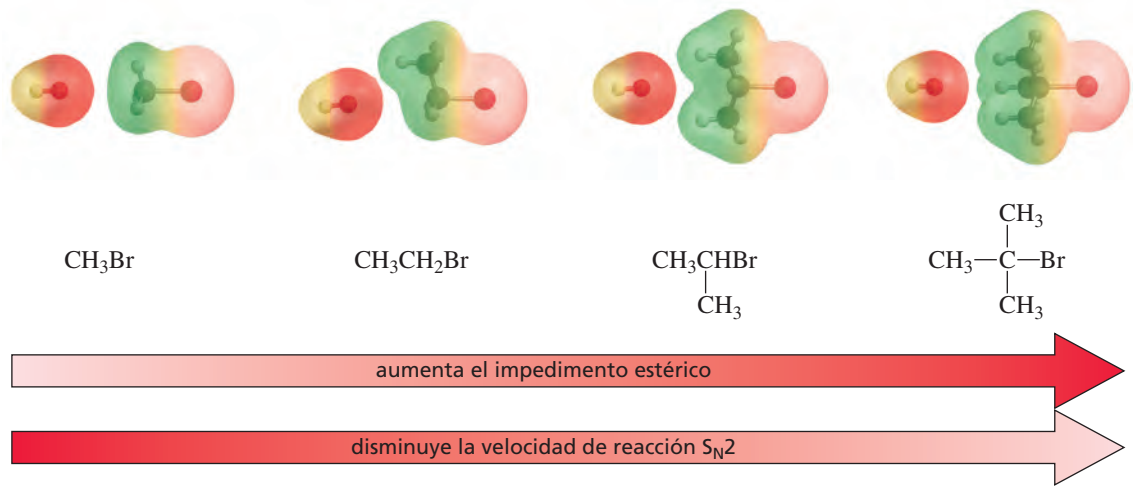
El mecanismo concuerda con la evidencia experimental

¿Cómo concuerda el mecanismo de Hughes e Ingold con las tres observaciones experimentales? El mecanismo muestra que el halogenuro de alquilo y el nucleófilo están, ambos, en el estado de transición de la reacción en una etapa. Por ello, cuando se aumenta

la concentración de cualquiera de los reactivos, hace más probable su colisión, y la velocidad de reacción dependerá de la concentración de ambos, exactamente como se había observado.



Los sustituyentes voluminosos unidos al carbono que sufre el ataque por detrás, disminuyen el acceso del nucleófilo a la parte de atrás del carbono y disminuyen la velocidad de reacción (Figura 8.1). Esto explica que cuando el tamaño del grupo alquilo aumenta, la velocidad de reacción disminuye.



▲ Figura 8.1

Aproximación del HO^- (mostrada como una esfera roja y amarilla) a la parte de atrás del carbono del bromuro de metilo, de un carbono de un bromuro de alquilo primario, de un carbono de un bromuro de alquilo secundario, y de un carbono de un bromuro de alquilo terciario. Aumentando el tamaño del sustituyente unido al carbono que sufre el ataque nucleófilo, se reduce el acceso a la parte de atrás del carbono, haciendo disminuir la velocidad de la reacción S_N2.

Los **efectos estéricos** son producidos por el volumen que ocupan los grupos en el espacio. Un efecto estérico que disminuye la reactividad se llama **impedimento estérico**. Esto ocurre cuando los grupos se encuentran en el acceso al sitio de reacción. El impedimento estérico hace que los halogenuros de alquilo tengan las siguientes reactividades relativas en una reacción S_N2, porque los halogenuros de alquilo primarios producen menos impedimento estérico que los halogenuros de alquilo secundarios, y los secundarios menos que los terciarios (Figura 8.2).

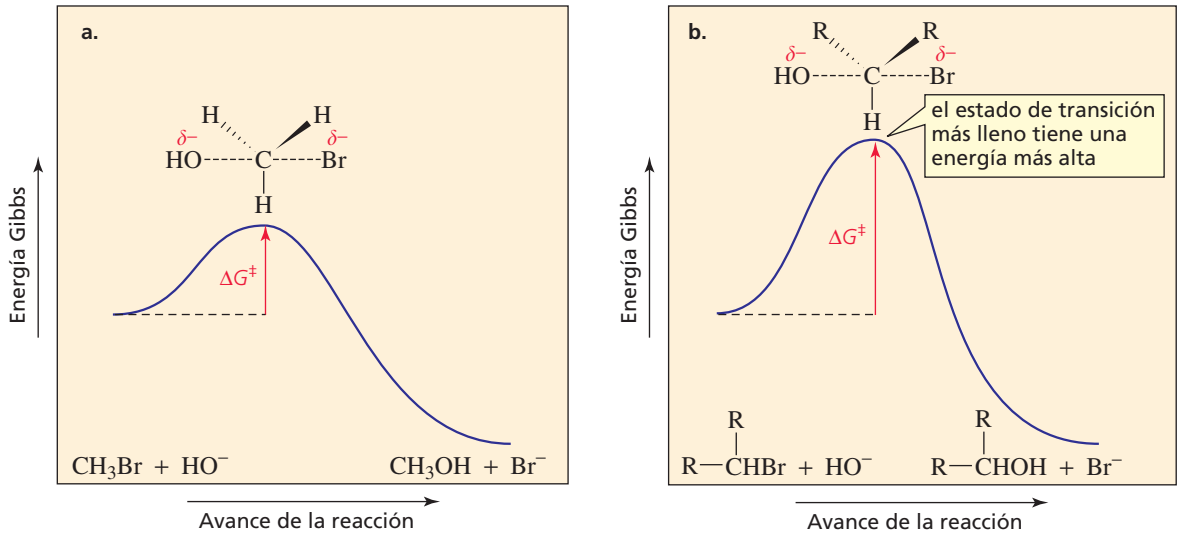
La ausencia relativa de impedimento estérico hace que los halogenuros de metilo y los halogenuros de alquilo primarios sean los halogenuros de alquilo más reactivos en reacciones S_N2.

Los halogenuros de alquilo terciarios no pueden dar reacciones S_N2.

reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en una reacción S_N2

más reactivo > halogenuro de metilo > halogenuro de alquilo 1° > halogenuro de alquilo 2° > halogenuro de alquilo 3° < demasiado poco reactivo para dar una reacción S_N2

Los tres grupos alquilo de un halogenuro de alquilo hacen imposible que el nucleófilo se acerque a la distancia de enlace del carbono terciario, es decir, los halogenuros de alquilo no pueden dar reacciones S_N2.

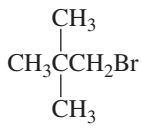


▲ **Figura 8.2**

El diagrama de la reacción muestra que el impedimento estérico disminuye la velocidad de la reacción, porque aumenta la energía del estado de transición:

(a) La reacción S_N2 del bromometano (sin impedimento estérico) con ion hidróxido.

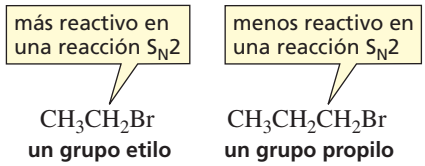
(b) La reacción S_N2 de un bromuro de alquilo secundario (muy impedido estéricamente) con ion hidróxido.



1-bromo-2,2-dimetilpropano

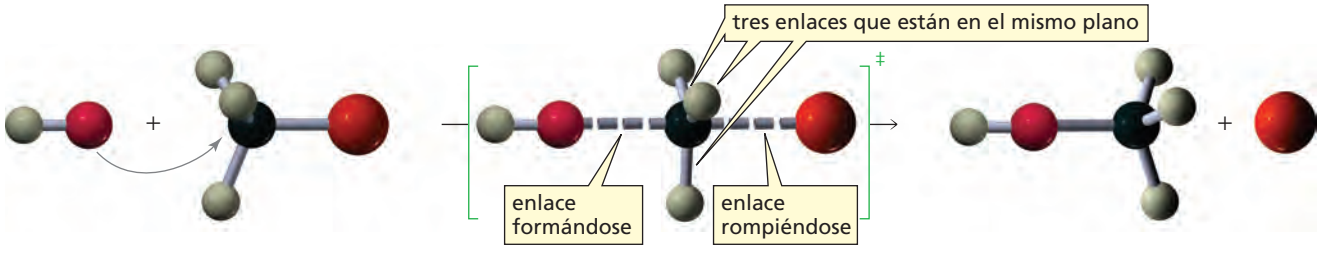
Aunque este es un halogenuro de alquilo primario, produce reacciones S_N2 muy lentas porque su único grupo alquilo es inusualmente voluminoso.

La velocidad de una reacción S_N2 depende no solo del *número* de grupos alquilo unidos al carbono que realiza el ataque nucleófilo, sino también de su tamaño. Por ejemplo, el bromoetano y el 1-bromopropano son ambos halogenuros de alquilo primarios, pero el bromoetano es más de dos veces más reactivo en una reacción S_N2, porque cuanto más voluminoso es el grupo alquilo unido al carbono que recibe el ataque nucleófilo, más impedimento estérico hay en el ataque por detrás.



La reacción S_N2 se produce con inversión de configuración.

La Figura 8.3 muestra la tercera evidencia experimental usada por Hughes y Ingold para llegar a la propuesta del mecanismo: la **inversión de configuración** del carbono que sufre la sustitución.



Cuando el nucleófilo se aproxima a la parte de atrás del carbono tetraédrico, el enlace C—H empieza a moverse para alejarse del nucleófilo y sus electrones.

Los enlaces C—H en el estado de transición se colocan todos en el mismo plano, y el carbono está más pentacoordinado (enlazado a tres átomos y parcialmente enlazado a otros dos) que tetraédrico.

Los enlaces C—H continúan moviéndose en la misma dirección. Cuando el enlace entre el carbono y el nucleófilo termina de formarse y el enlace entre el carbono y el bromo está completamente roto, el carbono vuelve a ser tetraédrico.

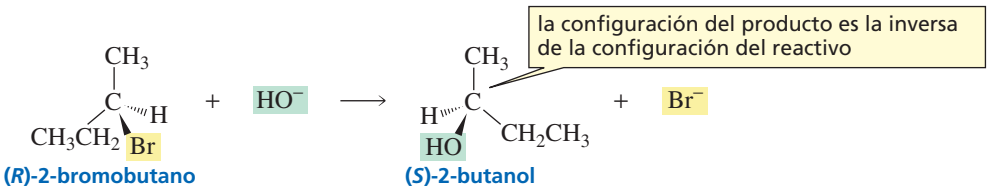
▲ **Figura 8.3**

Reacción entre el ion hidróxido y el bromometano, mostrando que el carbono que sufre la sustitución en una reacción S_N2 invierte su configuración, como un paraguas se vuelve en una tormenta.

Como una reacción S_N2 se produce con inversión de configuración, solo se forma un producto de sustitución cuando un halogenuro de alquilo, cuyo átomo de halógeno está unido a un centro asimétrico, sufre una reacción S_N2. La configuración de este producto es la inversa a la del halogenuro de alquilo. Por ejemplo, el producto de sustitución que se obtiene en la reacción del ion hidróxido con (*R*)-2-bromobutano es (*S*)-2-butanol.

Si el grupo saliente está unido a un centro asimétrico, una reacción S_N2 forma solamente el estereoisómero con la configuración invertida.

Para dibujar el producto invertido de una reacción S_N2, se dibuja la imagen especular del reactivo y se sustituye el halógeno por el nucleófilo.



PROBLEMA 3♦

¿Cómo varía la magnitud de la constante de velocidad (aumenta o disminuye), cuando se aumenta la barrera de energía en una reacción S_N2?

PROBLEMA 4♦

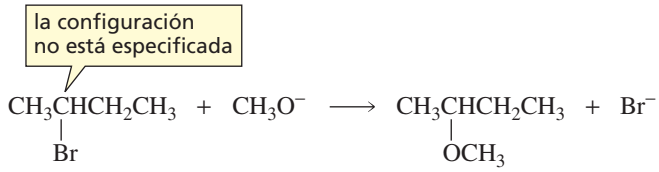
Ordene los siguientes bromuros de más reactivo a menos reactivo, en una reacción S_N2: 1-bromo-2-metilbutano, 1-bromo-3-metilbutano, 2-bromo-2-metilbutano y 1-bromopentano.

PROBLEMA 5 Resuelto

Dibuje los productos obtenidos en la reacción S_N2 de:

a. 2-bromobutano y el ion metóxido
b. (*R*)-2-bromobutano y el ion metóxido
c. (*S*)-3-clorohexano y el ion hidróxido
d. 3-yodopentano y el ion hidróxido

Solución al 5a El producto es 2-metoxibutano. Como la reacción es una reacción S_N2, la configuración del producto es la inversa de la configuración del reactivo. La configuración del reactivo no se especifica, por lo tanto, no se puede especificar la configuración del producto. En otras palabras, como no se sabe si el reactivo es *R,* o *S*, o una mezcla de los dos, tampoco se puede saber si el producto es *R,* o *S*, o una mezcla de los dos.

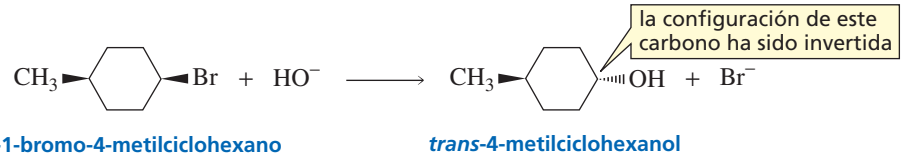


PROBLEMA 6 Resuelto

Dibuje los productos de sustitución que se forman en las siguientes reacciones S_N2:

a. *cis*-1-bromo-4-metilciclohexano y el ion hidróxido
b. *trans*-1-yodo-4- etilciclohexano y el ion metóxido
c. *cis*-1-cloro-3-metilciclobutano y el ion etóxido

Solución al 6a En esta reacción S_N2, solamente se obtiene producto *trans*, porque el carbono unido al grupo saliente es atacado por detrás por el nucleófilo.



8.2 FACTORES QUE AFECTAN A LAS REACCIONES S_N2

Se verá cómo la naturaleza del grupo saliente y la naturaleza del nucleófilo afectan en las reacciones S_N2

El grupo saliente en una reacción S_N2

Si a un yoduro de alquilo, un bromuro de alquilo, un cloruro de alquilo, y un fluoruro de alquilo con el mismo grupo alquilo se les dejara reaccionar con el mismo nucleófilo, en las mismas condiciones, se vería que el yoduro de alquilo es el más reactivo y el fluoruro de alquilo es el menos reactivo.

	velocidades relativas de reacción	pK_a de HX
$HO^- + RCH_2I \longrightarrow RCH_2OH + I^-$	30,000	–10
$HO^- + RCH_2Br \longrightarrow RCH_2OH + Br^-$	10,000	–9
$HO^- + RCH_2Cl \longrightarrow RCH_2OH + Cl^-$	200	–7
$HO^- + RCH_2F \longrightarrow RCH_2OH + F^-$	1	3.2

La única diferencia entre las cuatro reacciones es la naturaleza del grupo saliente. A partir de las velocidades relativas de la reacción, se ve que el ion yoduro es el mejor grupo saliente, y el ion fluoruro el peor. Este hecho permite recordar una importante regla de la química orgánica: cuando se comparan bases del mismo tipo, *cuanto más débil es su basicidad, mejor se comporta como grupo saliente*.

La facilidad del grupo saliente depende de su basicidad porque *las bases débiles son más estables*; llevan fácilmente los electrones que antes compartían con el protón. Por consiguiente, no comparten sus electrones fácilmente. Por tanto, una base débil no está unida tan fuertemente al carbono como una base fuerte, y un enlace débil se rompe más fácilmente.

Se ha visto que el ion yoduro es la base más débil de los iones halogenuros (tiene el ácido conjugado más fuerte; Sección 2.6) y el ion fluoruro es la base más fuerte (tiene el ácido conjugado más débil). Por tanto, cuando se comparan los halogenuros de alquilo con el mismo grupo alquilo, el yoduro de alquilo es el más reactivo y el fluoruro de alquilo es el menos reactivo. De hecho, el ion fluoruro es una base tan fuerte que los fluoruros de alquilo prácticamente no dan reacciones S_N2.

Cuanto más débil es la base, mejor es como grupo saliente.

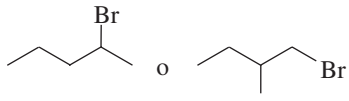
Las bases estables son bases débiles.

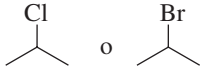
reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en una reacción S_N2

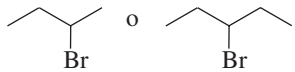
más reactivo: RI > RBr > RCl > RF — demasiado poco reactivo para dar reacción S_N2

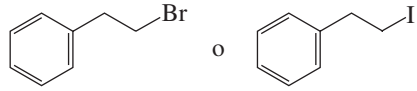
PROBLEMA 7♦

¿Qué halogenuro de alquilo será más reactivo en una reacción S_N2 con un mismo nucleófilo? En cada caso, puede suponerse que los dos halogenuros de alquilo tienen la misma estabilidad.

a. 

b. 

c. 

d. 

El nucleófilo en una reacción S_N2

A los átomos o moléculas que tienen pares de electrones solitarios, a veces se les llama bases y a veces, nucleófilos. ¿Cuál es la diferencia entre una base y un nucleófilo?

La **basicidad** es la medida de cómo un compuesto (una **base**) comparte su par solitario con un protón. Cuanto más fuerte sea la base, mejor comparte sus electrones.

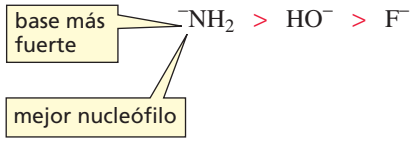
La **nucleofilia** es la medida de cómo un compuesto (un **nucleófilo**) es capaz de atacar a un átomo deficiente en electrones. En el caso de una reacción S_N2, la nucleofilia es la medida de cómo el nucleófilo ataca al carbono sp^3 unido al grupo saliente.

Como el nucleófilo ataca al carbono sp^3 en la etapa determinante de la velocidad de una reacción S_N2, la velocidad de reacción dependerá de la fuerza del nucleófilo: *cuanto mejor sea el nucleófilo, más rápida será la reacción* S_N2.

Cuanto mejor es un nucleófilo, más rápida es la reacción S_N2

Si los átomos atacantes son de aproximadamente el mismo tamaño, *las bases más fuertes son los mejores nucleófilos*. Por ejemplo, comparando los átomos atacantes del primer periodo de la Tabla Periódica, el ion amiduro es a la vez, la base más fuerte y el mejor nucleófilo (Sección 2.6). Las bases se clasifican de fuertes o débiles, mientras que los nucleófilos se clasifican de buenos o pobres.

fuerzas relativas de las bases y nucleofilias relativas

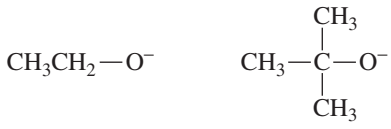


Una especie con una carga negativa es una base más fuerte y mejor nucleófilo que una especie con el mismo átomo atacante pero neutro. Por tanto, el HO^- es una base más fuerte y mejor nucleófilo que el H_2O.

base más fuerte, mejor nucleófilo		base más débil, nucleófilo pobre
HO^-	>	H_2O
CH_3O^-	>	CH_3OH
$^-NH_2$	>	NH_3
$CH_3CH_2NH^-$	>	$CH_3CH_2NH_2$

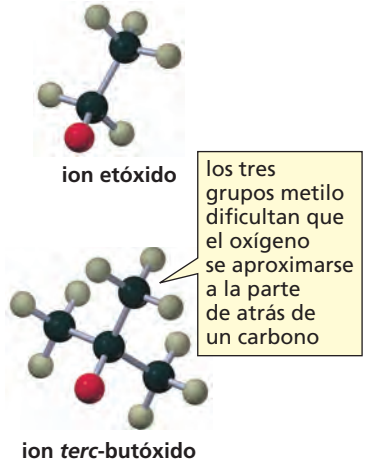
Los efectos estéricos afectan a la nucleofilia

Los efectos estéricos *afectan* a la nucleofilia. Un nucleófilo voluminoso no puede aproximarse a la parte trasera del carbono tan fácilmente como lo hace un nucleófilo con menos impedimento estérico. La basicidad, por otro lado, está relativamente *poco afectada* por el impedimento estérico, porque una base arranca un protón no impedido.



ion etóxido
mejor nucleófilo

ion *terc*-butóxido
base más fuerte



Por consiguiente, el ion *terc*-butóxido, con sus tres grupos metilo, es peor nucleófilo que el ion etóxido, incluso siendo una base más fuerte (pK_a del *terc*-butanol = 18) que el ion etóxido (pK_a del etanol = 16).

PROBLEMA 8♦

De las siguientes parejas, ¿qué reacción es más rápida?

a. $CH_3CH_2Br + H_2O$ o $CH_3CH_2Br + HO^-$

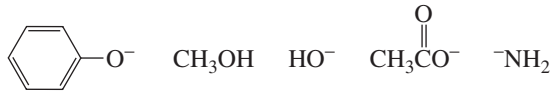
b. $CH_3CH_2Cl + CH_3O^-$ o $CH_3CH_2Cl + CH_3OH$

PROBLEMA 9

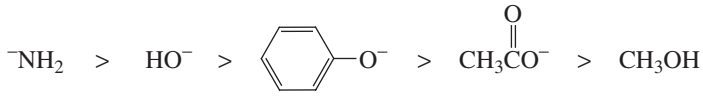
a. ¿ Cuál es mejor nucleófilo: el CH_3OH o el CH_3NH_2?
b. ¿Cuál es la base más fuerte?

PROBLEMA 10 Resuelto

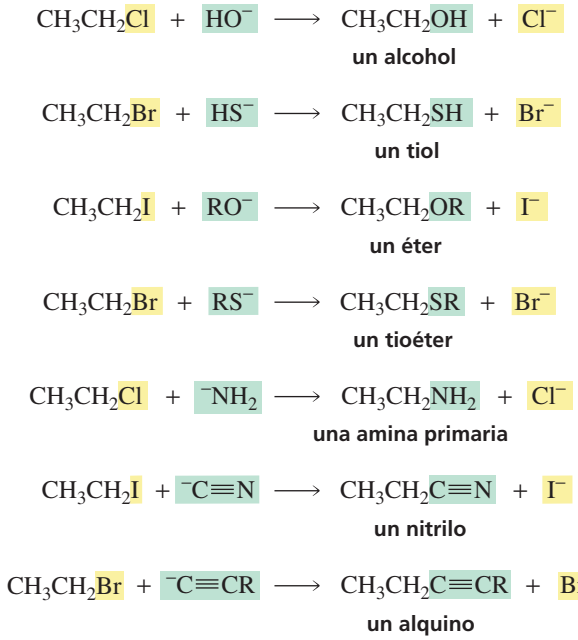
Ordene las siguientes especies de mejor nucleófilo a peor nucleófilo.



Solución Primero hay que clasificar los nucleófilos. Hay un nucleófilo con un nitrógeno cargado negativamente, tres con oxígenos cargados negativamente y uno con un oxígeno neutro. El nucleófilo con un nitrógeno cargado negativamente es el mejor nucleófilo porque es la base más fuerte. El peor es el que tiene el oxígeno neutro. Para ordenar los tres restantes, con un oxígeno cargado negativamente, hay que comparar los valores de pK_a de sus ácidos conjugados. Un ácido carboxílico es un ácido más fuerte que un fenol, y este es un ácido más fuerte que el agua (Sección 7.8). Como el agua es el ácido más débil, su base conjugada es la base más fuerte y el mejor nucleófilo. De esta forma, la nucleofilia relativa es:



Hay muchos tipos diferentes de nucleófilos que pueden reaccionar con halogenuros de alquilo. Así se puede sintetizar una amplia gama de compuestos orgánicos por medio de reacciones S_N2.



PROBLEMA 11♦

¿Cuál es el producto de la reacción del bromoetano con cada uno de los siguientes nucleófilos?

a. $CH_3CH_2CH_2O^-$ **b.** $CH_3C{\equiv}C^-$ **c.** $(CH_3)_3N$ **d.** $CH_3CH_2S^-$

¿Por qué los organismos vivos se componen de carbono, y no de silicio?

Hay dos razones para que los organismos vivos se compongan fundamentalmente de carbono, oxígeno, nitrógeno e hidrógeno: la *adaptación* de estos elementos a sus roles específicos en los procesos vitales y su *disponibilidad* en el medioambiente. Aparentemente, la adaptación era más importante que la disponibilidad porque el carbono, mejor que el silicio, es el elemento fundamental para construir los organismos vivos, a pesar de que el silicio, que está justo debajo en la Tabla Periódica, es más de 140 veces más abundante que el carbono en la corteza terrestre.

¿Por qué el carbono, oxígeno, nitrógeno e hidrógeno se adaptan tan bien a los papeles que juegan en los organismos vivos? Primero, y principalmente, porque están entre los átomos más pequeños que forman enlaces covalentes y pueden formar enlaces múltiples. Por ello, sus enlaces son fuertes (lo que implica moléculas más estables). Los compuestos que forman los organismos vivos deben ser estables y reaccionar lentamente, si el organismo tiene que sobrevivir.

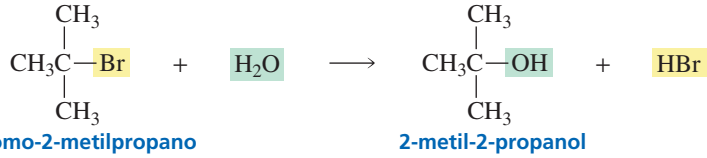
El silicio tiene casi el doble de diámetro que el carbono, por tanto, forma enlaces más largos y más débiles. Como consecuencia, una reacción S_N2 con el silicio ocurriría mucho más rápidamente que una reacción S_N2 con el carbono. Además el silicio tiene otro problema. El producto final del metabolismo del carbono es CO_2. El producto análogo del metabolismo del silicio sería SiO_2. Pero a diferencia del carbono que está doblemente enlazado con el oxígeno en el CO_2, el silicio tiene solamente enlaces simples con el oxígeno en el SiO_2. Por ello, las moléculas de dióxido de silicio polimerizan para formar cuarzo (o arena). Es difícil imaginar que la vida pudiera existir y mucho menos que hubiese proliferado, si los animales exhalaran arena en lugar de CO_2.

Abundancia (átomos/100 átomos)

Elemento	En organismos vivos	En la corteza terrestre
H	49	0,22
C	25	0,19
O	25	47
N	0,3	0,1
Si	0,03	28

8.3 EL MECANISMO DE LA REACCIÓN S_N1

Una vez conocidos los detalles de una reacción S_N2, podría esperarse que la siguiente reacción sería lenta, porque el agua es un mal nucleófilo y el halogenuro de alquilo tiene impedimento estérico para el ataque por detrás.



2-bromo-2-metilpropano — 2-metil-2-propanol

Por el contrario, la reacción es sorprendentemente rápida. De hecho, es un millón de veces más rápida que la reacción del bromometano (compuesto sin impedimento estérico) con agua. La reacción debe suceder por un mecanismo diferente al de la reacciones S_N2.

Evidencia experimental para el mecanismo de una reacción S_N1

Se ha visto que para determinar el mecanismo de una reacción, es necesario encontrar los factores que afectan a la velocidad de reacción y hay que conocer la configuración de los productos de la reacción.

Duplicando la concentración del halogenuro de alquilo se duplica la velocidad de la reacción, pero cambiando la concentración del nucleófilo no tiene ningún efecto sobre la velocidad. Este hecho permite escribir la ecuación de la velocidad:

$$\textbf{velocidad} = k\,\textbf{[halogenuro de alquilo]}$$

Como la ecuación de la velocidad para la reacción del 2-bromo-2-metilpropano con agua es distinta de la ecuación de la velocidad para la reacción del bromometano con ion hidróxido (Sección 8.1), las dos reacciones deben tener mecanismos diferentes.

Se ha visto que la reacción del bromometano con ion hidróxido es una reacción S_N2. La reacción del 2-bromo-2-metilpropano con agua es una **reacción S_N1**, donde S significa *sustitución*, N significa *nucleófila* y 1 indica que la reacción es *unimolecular*. **Unimolecular** significa que solo una molécula participa en el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad.

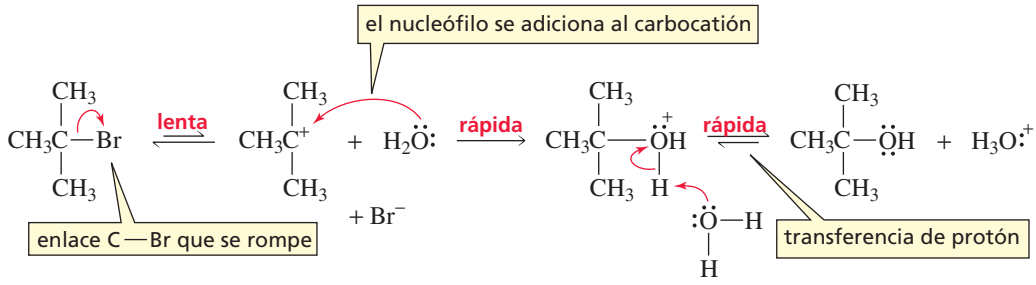
El mecanismo de una reacción S_N1 se basa en las siguientes evidencias experimentales:

1. La ecuación de velocidad muestra que la velocidad de la reacción depende solo de la concentración del halogenuro de alquilo, por lo tanto, solamente el halogenuro de alquilo participa en el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad.
2. Solamente los halogenuros de alquilo terciarios dan reacciones S_N1 con nucleófilos pobres como el agua y los alcoholes.*
3. La reacción de sustitución de un halogenuro de alquilo en el que el halógeno está unido a un centro asimétrico, forma dos estereoisómeros: uno con la misma configuración que el halogenuro de alquilo reaccionante, y otro con la configuración invertida.

El mecanismo de una reacción S_N1

A diferencia de una reacción S_N2, en donde los grupos salientes salen y el nucleófilo se aproxima *al mismo tiempo*, el grupo saliente en una reacción S_N1 sale *antes* que el nucleófilo se aproxime.

MECANISMO DE LA REACCIÓN S_N1 DE UN HALOGENURO DE ALQUILO

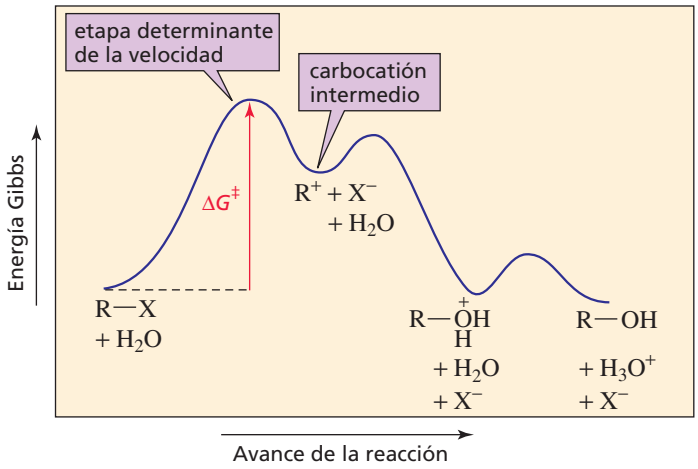


- En la primera etapa se rompe el enlace carbono-halógeno y el par de electrones previamente compartido, se queda en el halógeno. Como resultado se forma un carbocatión intermedio.
- En la segunda etapa el nucleófilo reacciona rápidamente con el carbocatión (un electrófilo) para formar un alcohol protonado.
- Que el producto, un alcohol, quede en su forma protonada (ácida) o neutra (básica) depende del pH de la disolución. A pH = 7, el alcohol existirá predominantemente en su forma neutra (Sección 2.10).

Una reacción S_N1 es una reacción en dos etapas.

Como la velocidad de una reacción S_N1 depende solo de la concentración de halogenuro de alquilo, la primera etapa debe ser lenta (determinante de la velocidad) (Figura 8.4). El nucleófilo no interviene en la etapa determinante de la velocidad, por lo que su concentración no afecta a la velocidad de reacción.

* Murphy, T. J. *J. Chem. Ed.* **2009**, *86*, 519-524.



◀ Figura 8.4
El diagrama de una reacción S_N1 muestra que aumentando la velocidad de la segunda etapa no hace que la reacción S_N1 vaya más rápido.

El mecanismo concuerda con la evidencia experimental

¿Cómo concuerda el mecanismo de una reacción S_N1 con las tres observaciones experimentales?

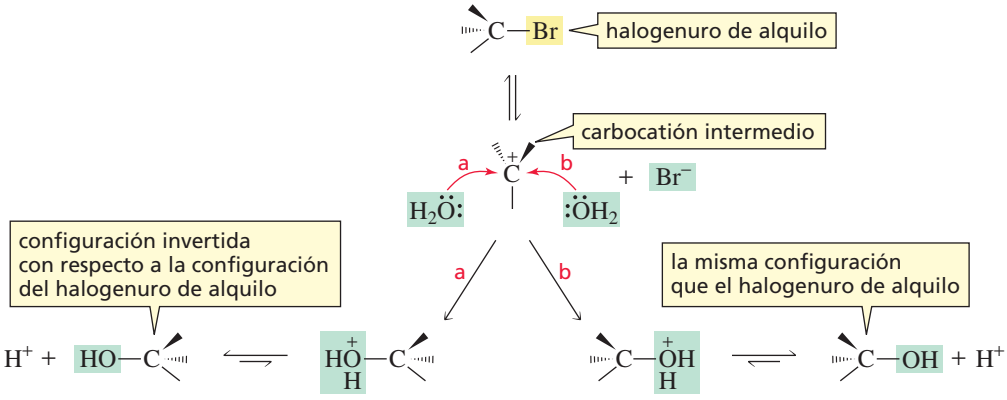
Primero, como el halogenuro de alquilo es la única especie que participa en la etapa determinante de la velocidad, el mecanismo concuerda con la observación de que la velocidad de reacción depende solo de la concentración de halogenuro de alquilo; y no depende de la concentración del nucleófilo.

Estabilidad de los carbocationes: 3° > 2° > 1°

Segundo, el mecanismo muestra que se forma un carbocatión en la etapa determinante de la velocidad. Esto explica por qué los halogenuros de alquilo terciarios dan reacciones S_N1, pero los primarios y secundarios no la dan. Los carbocationes terciarios son más estables que los primarios y secundarios, y por tanto, más fáciles de formar.

Los halogenuros de alquilo terciarios dan reacciones S_N1. Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios dan reacciones S_N2.

Tercero, el carbono cargado positivamente del carbocatión intermedio tiene hibridación sp^2 que significa que los tres enlaces que parten de él, están en un plano (Figura 8.5). En la segunda etapa de la reacción S_N1, el nucleófilo puede aproximarse al carbocatión por cualquiera de los dos lados del plano, por lo que parte del producto tendrá la misma configuración que el halogenuro de alquilo reaccionante, y parte tendrá la configuración invertida.

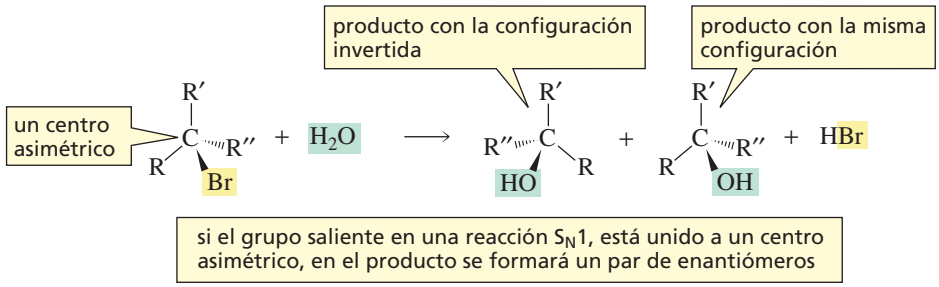


▲ Figura 8.5
Si el nucleófilo se adiciona por el *lado opuesto* del carbono al grupo saliente (a), el producto tendrá la configuración invertida respecto a la configuración del halogenuro de alquilo. Si el nucleófilo se adiciona por del mismo lado del carbono que abandona el grupo saliente (b), entonces, el producto tendrá la misma configuración que el halogenuro de alquilo reaccionante.

Ahora se puede entender por qué una reacción S_N1 de un halogenuro de alquilo terciario en el que el grupo saliente está unido a un centro asimétrico, forma dos estereoisómeros: la adición del nucleófilo por un lado del plano del carbocatión forma un estereoisómero, y la adición por el otro lado produce el otro estereoisómero. Por tanto, el producto es un par de enantiómeros (Sección 6.6).

Una reacción S_N1 tiene lugar con inversión y retención de la configuración.

Si el grupo saliente está unido a un centro asimétrico, una reacción S_N1 forma un par de enantiómeros.



PROBLEMA 12♦

¿Qué productos de sustitución se forman en las siguientes reacciones S_N1?

a. 3-cloro-3-metilhexano y metanol **b.** 3-bromo-3-metilpentano y metanol

8.4 FACTORES QUE AFECTAN A LAS REACCIONES S_N1

Se verá como afectan la naturaleza del grupo saliente y la naturaleza del nucleófilo, en las reacciones S_N1

El grupo saliente en una reacción S_N1

Como la etapa determinante de la velocidad en una reacción S_N1 es la formación de un carbocatión, dos factores afectan a la velocidad de la reacción:

1. la facilidad con la que se disocia el grupo saliente
2. la estabilidad del carbocatión que se forma

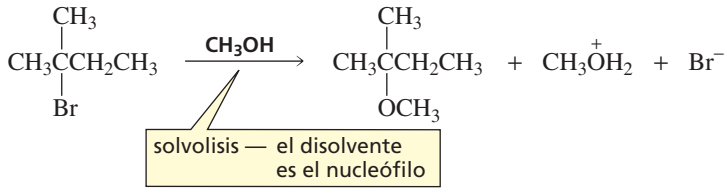
Igual que en las reacciones S_N2, en las reacciones S_N1 hay una relación directa entre la facilidad de desprenderse del grupo saliente y su basicidad: cuanto más débil es la base, menos unida está al carbono y más fácilmente se rompe el enlace carbono-halógeno. Como resultado, al comparar los halogenuros de alquilo con el mismo grupo alquilo, tanto en las reacciones S_N2 como en las S_N1 un yoduro de alquilo es el más reactivo y un fluoruro de alquilo es el menos reactivo.

reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en una reacción S_N1

El nucleófilo en una reacción S_N1

Como el nucleófilo no participa en la reacción S_N1 hasta *después* de la etapa determinante de la velocidad, la reactividad del nucleófilo no tiene efecto sobre la velocidad en la reacción S_N1.

En la mayor parte de las reacciones S_N1 el disolvente es el nucleófilo. Por ejemplo, en la siguiente reacción, el metanol es a la vez el nucleófilo y el disolvente. La reacción con el disolvente se llama **solvolisis**.



PROBLEMA 13♦

Ordene los siguientes halogenuros de alquilo de más reactivo a menos reactivo en una reacción S_N1: 2-bromo-2-metilpentano, 2-cloro-2-metilpentano, 3-cloropentano y 2-yodo-2-metilpentano.

8.5 COMPARACIÓN DE LAS REACCIONES S_N1 Y S_N2

Las características de las reacciones S_N2 y S_N1 se comparan en la Tabla 8.1. Se recuerda que el 2 en S_N2 y el 1 en S_N1, se refieren a la molecularidad de la reacción (número de moléculas involucradas en el estado de transición en la etapa determinante de la velocidad) y *no* al número de etapas en el mecanismo. De hecho es al contrario: una reacción S_N2 se produce en una sola etapa mientras que una reacción S_N1 se produce con un mecanismo en *dos* etapas con un carbocatión intermedio.

Tabla 8.1 Comparación de las reacciones S_N2 y S_N1

S_N2	S_N1
mecanismo en una etapa	mecanismo en dos etapas con un carbocatión intermedio
una etapa bimolecular determinante de la velocidad	una etapa unimolecular determinante de la velocidad
la velocidad está controlada por el impedimento estérico	la velocidad está controlada por la estabilidad del carbocatión
los halogenuros de metilo y los halogenuros de alquilo primarios y secundarios dan reacciones S_N2	solo los halogenuros de alquilo terciarios dan reacciones de solvolisis S_N1
el producto tiene la configuración invertida respecto al reactivo	el producto tiene ambas configuraciones, la del reactivo y la invertida
grupos salientes: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$	grupos salientes: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$
cuanto mejor es el nucleófilo, más rápida la reacción	la fuerza del nucleófilo no afecta la velocidad de la reacción

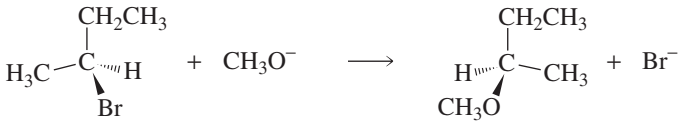
Es fácil decir si un halogenuro de alquilo va a dar reacción S_N1 o reacción S_N2. Basta mirar su estructura. Si el halogenuro de alquilo es un halogenuro de metilo o un halogenuro de alquilo primario o secundario, dará reacción S_N2. Si es un halogenuro de alquilo, terciario dará reacción S_N1.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Predicción de si una reacción de sustitución nucleófila será S_N1 o S_N2 y determinación de los productos de la reacción

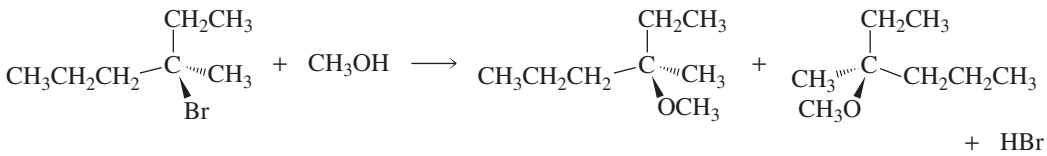
Dibuje la configuración(es) del producto(s) de sustitución que se forman en las reacciones de los siguientes compuestos con el nucleófilo indicado:

a. Como el reactivo es un halogenuro de alquilo secundario, es una reacción S_N2. El producto tendrá la configuración inversa a la configuración del reactivo.

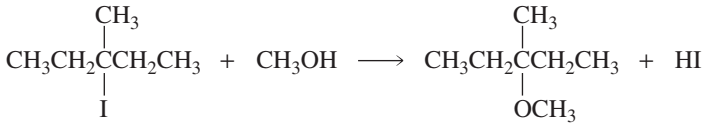


Para dibujar el producto invertido, se dibuja la imagen especular del halogenuro de alquilo reactivo y después se pone el nucleófilo en la misma localización que el grupo saliente.

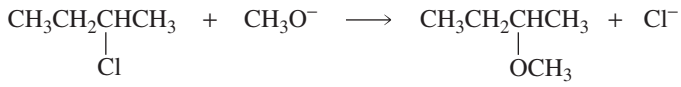
b. Como el reactivo es un halogenuro de alquilo terciario, es una reacción S_N1. Hay dos productos de sustitución, uno tendrá la misma configuración que el reactivo y el otro tendrá la configuración inversa.



c. Como el reactivo es un halogenuro de alquilo terciario, es una reacción S_N1. El producto no tiene centro de simetría, por lo que no hay estereoisómeros. Por tanto solo hay un producto.



d. Como el reactivo es un halogenuro de alquilo secundario, es una reacción S_N2. El producto tendrá la configuración inversa a la configuración del reactivo. Pero como la configuración del reactivo no está indicado, no se sabe la configuración del producto.

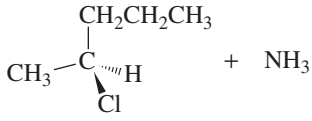


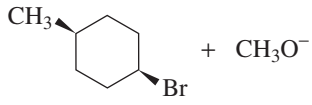
Ahora puede usarse la misma estrategia con el problema 14.

PROBLEMA 14

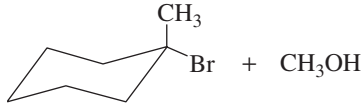
Dibuje la configuración(es) del producto(s) de sustitución que se forma a partir de:

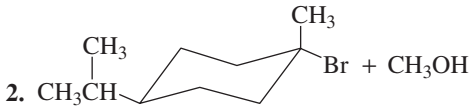
a. la reacción S_N2 de cada uno de los siguientes compuestos con el nucleófilo indicado:

1. 

2. 

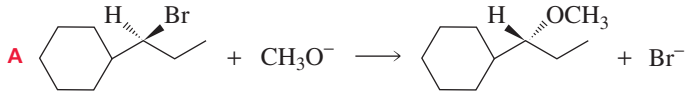
b. la reacción S_N1 de cada uno de los siguientes compuestos con el nucleófilo indicado:

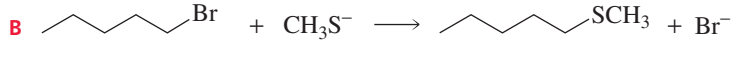
1. 

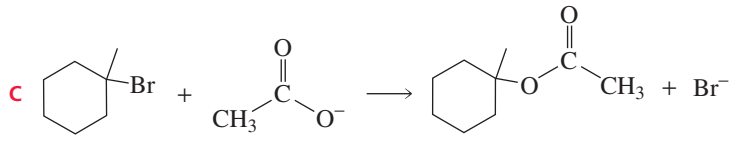
2. 

PROBLEMA 15♦

¿Cuál de las siguientes reacciones será más rápida si se aumenta la concentración del nucleófilo?

A 

B 

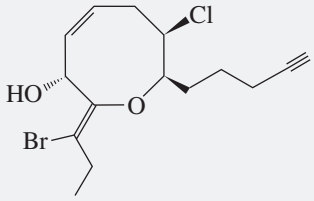
C 

Compuestos organohalogenuros naturales que protegen de los depredadores

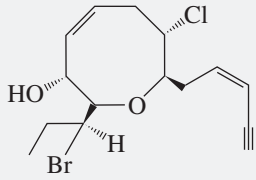
Por mucho tiempo se ha creído que eran muy pocos los compuestos orgánicos naturales que contienen átomos de halógeno (organohalogenuros). Sin embargo hoy se conocen más de 5.000 compuestos organohalogenuros naturales. Varios organismos marinos como esponjas, corales y algas, sintetizan compuestos organohalogenuros que usan para detener a los depredadores. Por ejemplo, el alga roja sintetiza un organohalogenuro tóxico y de mal sabor que la defiende de ser comida por los depredadores. Un depredador no detenido por ello, es un molusco llamado liebre de mar, que después de comerse el alga roja, convierte el organohalogenuro del alga en un compuesto de estructura similar y que la liebre de mar utiliza para su propia defensa. Al contrario de otros moluscos la liebre de mar no tiene concha. Su método de defensa es rodearse con una sustancia babosa que contiene el organohalogenuro, que la proteje de los peces carnívoros.

Los humanos también sintetizamos compuestos organohalogenuro para defendernos de ciertas infecciones. El sistema inmune humano tiene una enzima que mata las bacterias (otro tipo de depredador) invasoras halogenándolas.

una liebre de mar



sintetizado por el alga roja



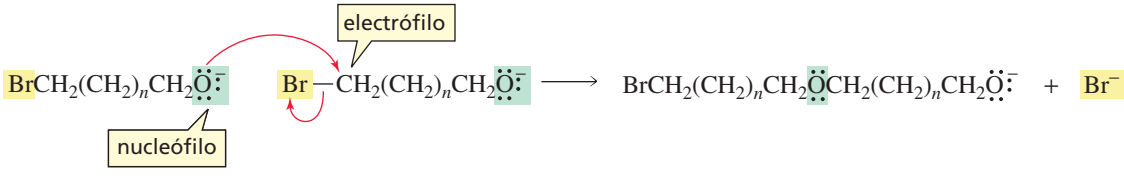
sintetizado por la liebre de mar

8.6 REACCIONES INTRAMOLECULARES FRENTE A INTERMOLECULARES

Una molécula con dos grupos funcionales se llama **molécula bifuncional**. Si los dos grupos funcionales son capaces de reaccionar entre sí, pueden darse dos tipos de reacción: una reacción *intermolecular* y una reacción *intramolecular*. Para entender la diferencia, se debe tomar una molécula con dos grupos funcionales que puedan dar una reacción S_N2, por ejemplo, un buen nucleófilo como el ion alcóxido, y un halogenuro de alquilo.

Si el ion alcóxido de una molécula desplaza al ion bromuro de una segunda molécula, habrá una reacción intermolecular. Inter viene del latín «entre» y **reacción intermolecular** significa que tiene lugar «entre dos moléculas». Si el producto de esta reacción reacciona con una tercera molécula bifuncional, y después con una cuarta y así sucesivamente, se puede formar un polímero. Un polímero es una molécula grande formada por unión repetida de moléculas pequeñas (Sección 15.0).

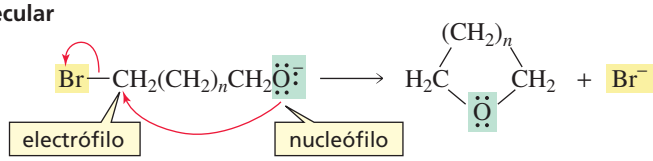
una reacción intermolecular



$$BrCH_2(CH_2)_nCH_2\ddot{O}: \quad Br-CH_2(CH_2)_nCH_2\ddot{O}:^- \longrightarrow BrCH_2(CH_2)_nCH_2\ddot{O}CH_2(CH_2)_nCH_2\ddot{O}:^- + Br^-$$

Por otra parte, si el ion alcóxido de una molécula desplaza el ion bromuro de la *misma* molécula (formando un compuesto cíclico), se tiene una reacción intramolecular. Intra viene del latín que significa «dentro», por lo que una **reacción intramolecular** es la que tiene lugar dentro de la propia molécula.

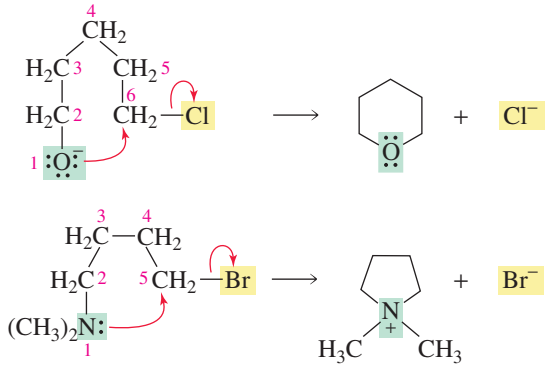
una reacción intramolecular



¿Qué reacción es más probable que se produzca: la intermolecular o la intramolecular? La respuesta depende de la *concentración* de la molécula bifuncional y del *tamaño del anillo* que se debe formar en la reacción intramolecular.

La reacción intramolecular tiene una ventaja: que los grupos reaccionantes se mantienen juntos, y no tienen que difundirse por el disolvente para encontrarse y reaccionar. (La frecuencia de colisión con la adecuada orientación, es mayor; Sección 5.8). Por tanto, a bajas concentraciones de reactivo se favorece la reacción intramolecular porque los dos grupos funcionales tienen más probabilidad de encontrarse si están en la misma molécula. A concentraciones altas de reactivo, dicha ventaja puede compensarse por la probabilidad de un encuentro con otra molécula, aumentando la probabilidad de la reacción intermolecular.

¿Qué ventaja tiene la reacción intramolecular sobre la intermolecular? Depende del tamaño del anillo que se forme, es decir de la longitud de la conexión. Si en la reacción intramolecular se forma un anillo de cinco o seis átomos, la reacción intramolecular estará muy favorecida, porque los anillos de cinco o seis miembros son estables y se formarán fácilmente. (Numerar los átomos en el reactivo puede ayudarnos a determinar el tamaño del anillo del producto.)



Los anillos de tres o cuatro átomos están tensionados (Sección 3.10), y son menos estables que los de cinco o seis miembros, por lo que se forman menos fácilmente. Además la energía de activación para la formación de anillos de tres o cuatro miembros es alta, y cancela la ventaja ganada por la creación del anillo.

La probabilidad de encontrarse los grupos reaccionantes de una misma molécula decrece rápidamente cuando los grupos están en compuestos que formarían anillos de siete o más miembros. Por ello, la reacción intramolecular está menos favorecida cuando el posible anillo adquiere más de seis miembros.

PROBLEMA 16♦

Después de eliminar un protón del grupo OH, ¿qué compuesto de cada pareja formará un éter cíclico más rápidamente?

a. HO Br o HO Br

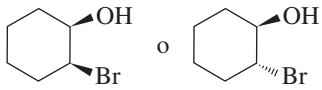
b. HO Br o HO Br

c. HO Br o HO Br

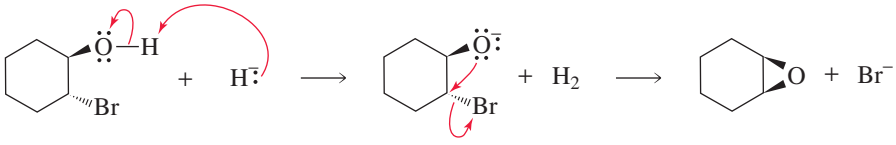
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Influencia de la estereoquímica en la reactividad

¿Cuál de los siguientes compuestos formará un epóxido como resultado de reaccionar con hidruro de sodio (NaH)? Un **epóxido** es un éter en el que el oxígeno está formando un anillo de tres átomos. (Ayuda: el H^- es una base fuerte.)



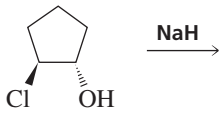
El ion hidruro arrancará un protón del grupo OH, formando un buen nucleófilo que puede reaccionar con un halogenuro de alquilo secundario en una reacción S_N2 para formar un epóxido. Una reacción S_N2 requiere un ataque por detrás. Solo cuando el grupo alcóxido y el Br estén en lados opuestos del anillo del ciclohexano, podrá el ion alcóxido atacar por detrás al carbono que está unido al Br. Por consiguiente, solo el isómero *trans* será capaz de formar un epóxido.



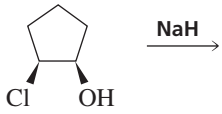
Ahora se puede usar la misma estrategia con el problema 17.

PROBLEMA 17

Dibuje el producto de cada una de las siguientes reacciones intramoleculares:

a. 

NaH →

b. 

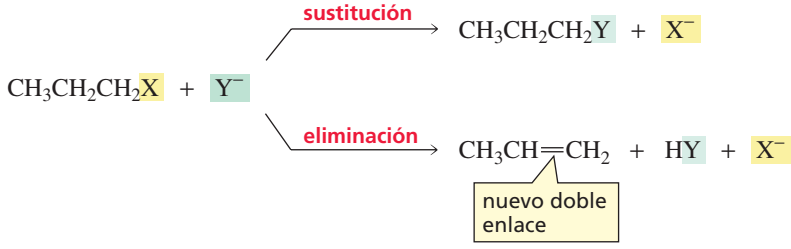
NaH →

c. $BrCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ NaH →

d. $CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}CH_2Cl$ NaH →

8.7 REACCIONES DE ELIMINACIÓN DE HALOGENUROS DE ALQUILO

Además de las reacciones de sustitución nucleófila, los halogenuros de alquilo también dan reacciones de eliminación. En una **reacción de eliminación**, hay átomos o grupos que se separan de la molécula del reactivo.

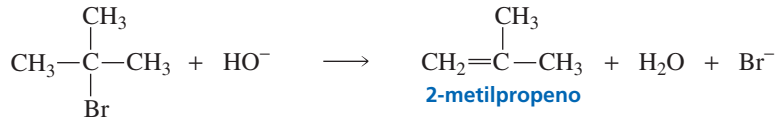


Obsérvese que cuando un halogenuro de alquilo sufre una reacción de eliminación, el halógeno (X) sale de un carbono y un hidrógeno sale del carbono contiguo. Se forma un doble enlace entre los dos carbonos de los que se han eliminado los átomos. Por consiguiente, *el producto de una reacción de eliminación es un alqueno*.

El producto de una reacción de eliminación es un alqueno.

La reacción E2

Así como existen dos reacciones de sustitución S_N1 y S_N2, también hay dos importantes reacciones de eliminación, E1 y E2. La siguiente reacción es un ejemplo de reacción E2, donde E significa *eliminación* y 2 significa *bimolecular* (Sección 8.1).

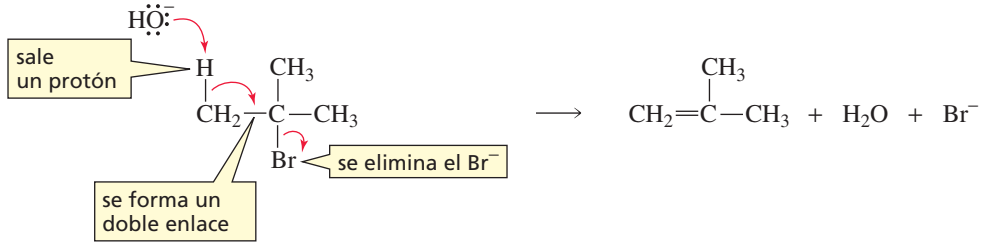


La velocidad de una reacción E2 depende de la concentración de ambos, el halogenuro de alquilo y la base (en este caso, ion hidróxido).

$$\textbf{velocidad} = k\,[\textbf{halogenuro de alquilo}][\textbf{base}]$$

La ecuación de velocidad indica tanto el halogenuro de alquilo como la base participan en el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad, lo que indica que es una reacción en una sola etapa. El siguiente mecanismo muestra la reacción E2 como una reacción en una sola etapa, y concuerda con la ecuación de velocidad observada:

MECANISMO DE LA REACCIÓN E2



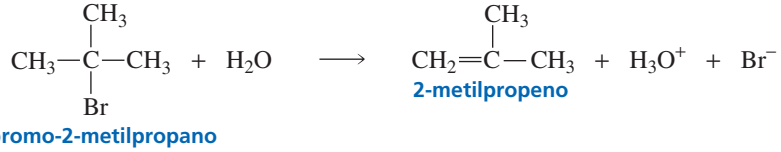
- La base arranca un protón del carbono β; un **carbono β** es un carbono contiguo al carbono unido al halógeno. Cuando se arranca el protón, los electrones que compartía con el carbono se mueven hacia el carbono unido al halógeno. Cuando estos electrones se mueven hacia el carbono, el halógeno se va (porque el carbono no puede tener más de cuatro enlaces), llevándose con él los electrones.

Los halogenuros de alquilo primarios, secundarios y terciarios dan reacciones E2.

Cuando la reacción ha terminado, los electrones que originalmente estaban unidos al hidrógeno en el reactivo han formado un enlace π en el producto. Los halogenuros de alquilo primarios, secundarios y terciarios dan reacciones E2.

La reacción E1

El segundo tipo de reacción de eliminación de los halogenuros de alquilo es una **reacción E1**, donde E significa *eliminación* y 1 significa *unimolecular.*

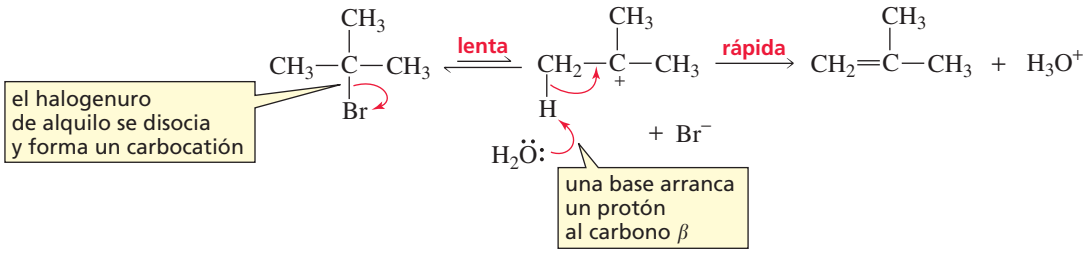


La velocidad de reacción de una reacción E1 depende solo de la concentración del halogenuro de alquilo.

$$\textbf{velocidad} = k[\textbf{halogenuro de alquilo}]$$

Se sabe que solamente el halogenuro de alquilo participa en la etapa determinante de la velocidad de reacción. La reacción debe tener al menos dos etapas. El siguiente mecanismo concuerda con la ecuación de velocidad experimental. Como la primera etapa es la etapa determinante de la velocidad, un aumento en la concentración de la base, que solo participa en la segunda etapa de la reacción, no afecta a la velocidad de esta.

MECANISMO DE LA REACCIÓN E1



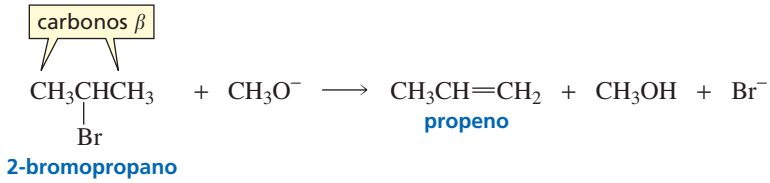
- El halogenuro de alquilo se disocia y forma un carbocatión.
- La base forma el producto de eliminación arrancando un protón al carbono β.

Como la etapa determinante de la velocidad en una reacción E1 es la formación de un carbocatión, la velocidad de una reacción E1 depende de la facilidad de formación del carbocatión y de la facilidad de los grupos salientes para abandonar el carbocatión. Por consiguiente solo los halogenuros de alquilo terciarios dan fácilmente las reacciones E1. Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios *no dan* reacciones E1 porque sus carbocationes son menos estables. Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios dan reacciones E2.

Solo los halogenuros terciarios dan reacciones E1.

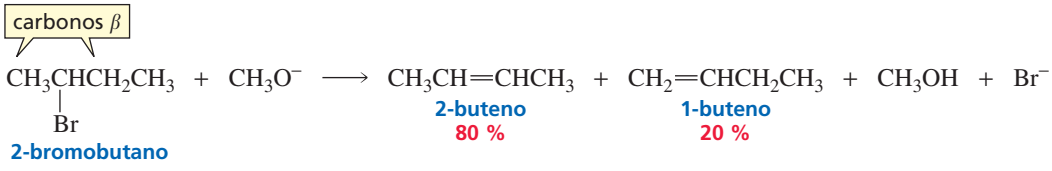
8.8 LOS PRODUCTOS DE UNA REACCIÓN DE ELIMINACIÓN

En una reacción de eliminación, se arranca un hidrógeno de un carbono β. (El halógeno está unido al carbono α: el carbono β es el contiguo al carbono α). Un halogenuro de alquilo como el 2-bromopropano tiene dos carbonos β de los que se puede arrancar un protón en una reacción de eliminación. Como los dos carbonos β son idénticos, el protón se puede arrancar fácilmente de uno o de otro.

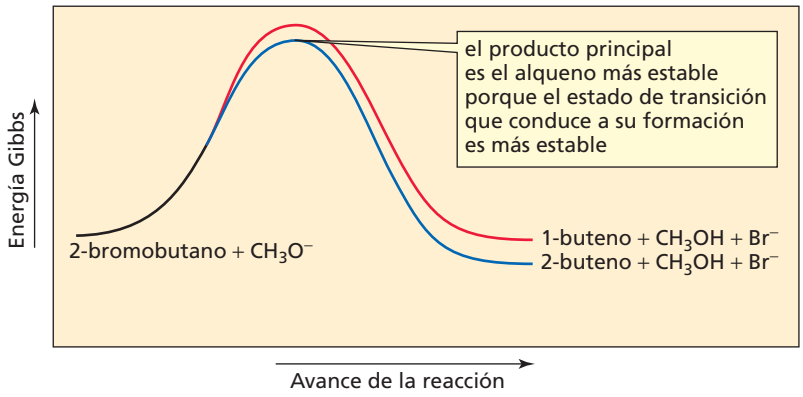


Las reacciones E1 y E2 son regioselectivas

El 2-bromobutano tiene dos carbonos β estructuralmente diferentes de los que se puede arrancar un protón. Por consiguiente, cuando este halogenuro de alquilo reacciona con una base, se forman dos productos de eliminación: 2-buteno (80 %) y 1-buteno (20 %). Por tanto, esta reacción E2 es *regioselectiva* porque se forma mas de un isómero constitucional que del otro (Sección 6.3).

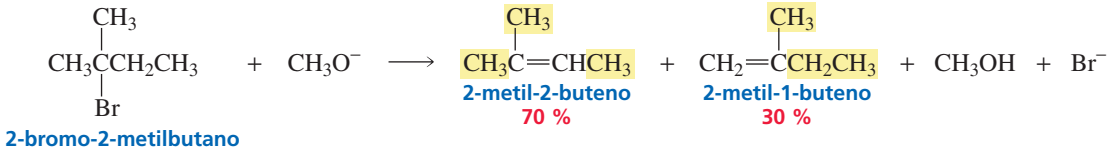


La Figura 8.6 muestra que la diferencia en las velocidades de formación de los dos alquenos no es muy grande. Así que se forman los dos, pero el *más estable* se forma en mayor proporción. Se ha visto que la estabilidad de un alqueno depende del número de sustituyentes alquilo unidos a sus carbonos sp^2: cuanto mayor es el número de sustituyentes alquilo, más estable es el alqueno (Sección 5.6). Por consiguiente, el 2-buteno con dos sustituyentes metilo unidos a sus carbonos sp^2, es más estable que el 1-buteno con solo una sustituyente etilo. Por tanto, el 2-buteno es el producto principal.



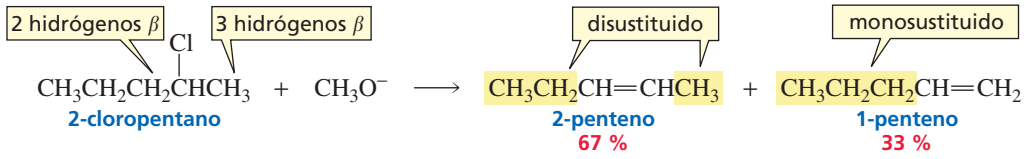
▶ Figura 8.6
El producto principal de la reacción E2 del 2-bromobutano y el ion metóxido es el 2-buteno (línea azul) porque, el estado de transición que conduce a su formación es más estable que el estado de transición que conduce a la formación del 1-buteno (línea roja).

En la siguiente reacción también se forman dos productos de eliminación. Como el 2-metil-2-buteno es el alqueno más sustituido (tiene más sustituyentes alquilo unidos a sus carbonos sp^2), es el más estable de los dos alquenos, y por tanto, es el producto principal de la reacción de eliminación.



Hay que hacer notar que *el alqueno más sustituido se obtiene cuando se arranca un hidrógeno del carbono β* que esté unido a menos hidrógenos. Por ejemplo, en la siguiente reacción un carbono β está unido a tres hidrógenos y el otro carbono β está unido a dos hidrógenos. Por consiguiente, el 2-penteno (un alqueno disustituido) es el producto principal y el 1-penteno (un alqueno monosustituido) es el producto minoritario.

El producto principal de una reacción E2 es generalmente el alqueno más estable.



PROBLEMA 18 Resuelto

¿Cuál será el producto principal de eliminación en una reacción E2 de cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo con ion hidróxido?

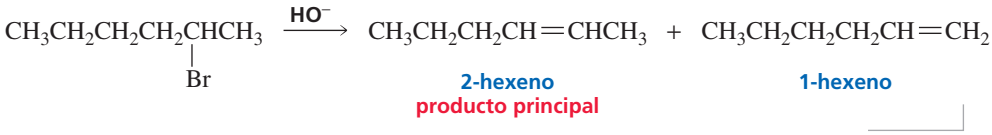
a. $CH_3CH_2CH_2CH_2CHCH_3$ (Br)

b. $CH_3CH_2CH_2C(CH_3)CH_3$ (Cl)

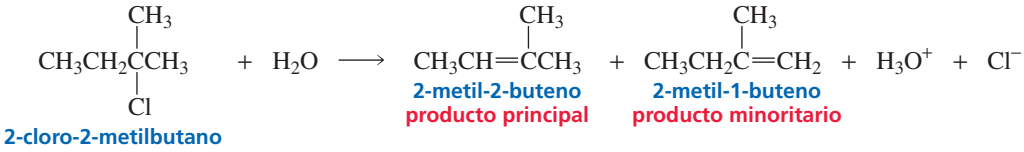
c. $CH_3CH(Br)CH_2CH(CH_3)CH_3$

d. $CH_3C(CH_3)(Br)CHCH_3$

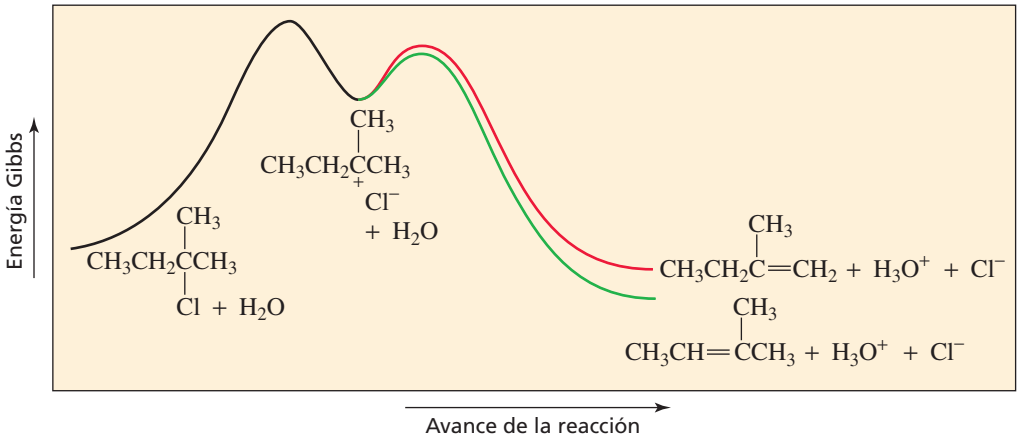
Solución al 18a Se formará más 2-hexeno que 1-hexeno, porque el 2-hexeno es más estable ya que tiene más sustituyentes alquilo unidos a sus carbonos sp^2.



Cuando pueda formarse más de un alqueno, la reacción E1 al igual que la E2, es regioselectiva. Y como en la reacción E2, el producto mayoritario es el *alqueno más estable*.



El alqueno más estable es el producto principal, porque su mayor estabilidad hace que el estado de transición que conduce a su formación sea más estable (Sección 8.7). Por consiguiente, se forma más rápidamente. Como se ha visto en las reacciones E2, el alqueno más estable se forma arrancando el hidrógeno del carbono β unido al menor número de hidrógenos.

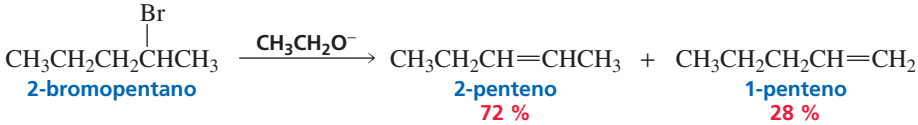


▲ Figura 8.7
El producto principal de la reacción E1 es el alqueno más estable (línea verde) porque su mayor estabilidad hace que el estado de transición que conduce a su formación, sea más estable.

Las reacciones E1 y E2 son estereoselectivas

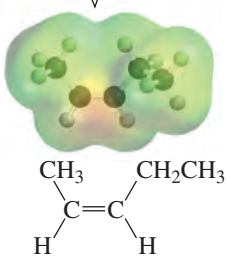
Se ha visto que las reacciones E1 y E2 son regioselectivas, lo que supone que se forma más un *isómero constitucional* que el otro. Las reacciones E1 y E2 son **estereoselectivas**. Una reacción estereoselectiva es aquella en la que se forma más de un *estereoisómero* que de otro.

Por ejemplo, se sabe que el producto principal de la siguiente reacción E2 es 2-penteno, porque el 2-penteno es más estable que el 1-penteno (Sección 8.8).

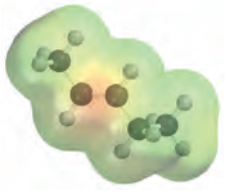


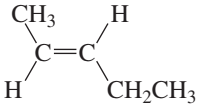
Pero el producto principal de esta reacción E2 (2-penteno) tiene dos estereoisómeros, (*E*)-2-penteno y (*Z*)-2-penteno. La reacción forma más (*E*)-2-penteno que (*Z*)-2-penteno, porque el (*E*)-2-penteno es más estable. El estereoisómero más estable es el que tiene los grupos mayores en lados opuestos del doble enlace, porque es el que tiene menos impedimento estérico (Sección 5.6).

nubes electrónicas interactuando debido al impedimento estérico

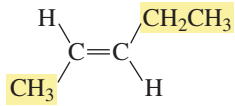


(*Z*)-2-penteno

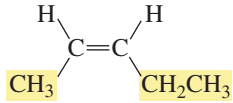




(*E*)-2-penteno

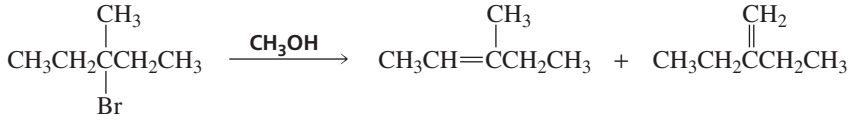


(*E*)-2-penteno
producto principal



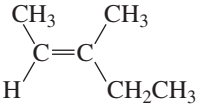
(*Z*)-2-penteno
producto minoritario

Las reacciones E1 son también estereoselectivas, además de regioselectivas. Por ejemplo, el producto principal de la reacción siguiente es el 3-metil-2-pentano, porque es el más estable de los dos *isómeros constitucionales*.

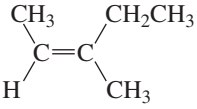


3-bromo-3-metilpentano — 3-metil-2-penteno producto principal — 2-etil-1-buteno producto minoritario

El producto principal, el 3-metil-2-penteno, tiene estereoisómeros. Se forma más (*E*)-3-metil-2-penteno que (*Z*)-3-metil-2-penteno, porque aquel es el *estereoisómero* más estable, ya que sus grupos mayores están en lados opuestos del doble enlace.



(*E*)-3-metil-2-penteno
producto principal

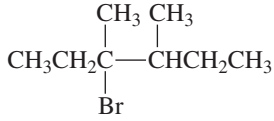


(*Z*)-3-metil-2-penteno
producto minoritario

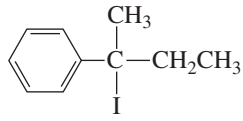
PROBLEMA 19 Resuelto

a. ¿Cuál será el producto principal que se forma cuando los siguientes compuestos dan una reacción E1?

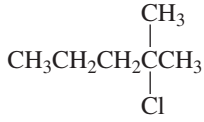
1.



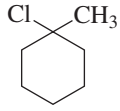
3.



2.

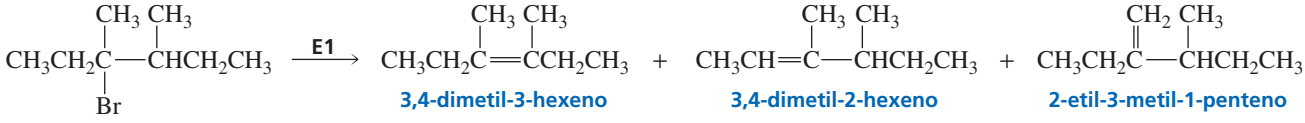


4.



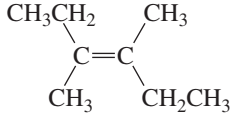
b. ¿Cuál será el producto principal que se forma cuando estos compuestos dan una reacción E2?

Solución al 19a En primer lugar, hay que considerar la regioselectividad de la reacción: el producto principal será el 3,4-dimetil-3-hexeno porque es el más estable de los tres posibles productos.

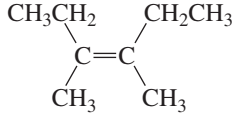


3,4-dimetil-3-hexeno — 3,4-dimetil-2-hexeno — 2-etil-3-metil-1-penteno

A continuación hay que considerar la estereoquímica de la reacción: el producto principal tiene dos estereoisómeros, y se formará más (*E*)-3,4-dimetil-3-hexeno porque es más estable que el (*Z*)-3,4-dimetil-3-hexeno. Por tanto, el (*E*)-3,4-dimetil-3-hexeno es el principal producto de la reacción.



(*E*)-3,4-dimetil-3-hexeno



(*Z*)-3,4-dimetil-3-hexeno

Solución al 19b El mismo compuesto es el producto principal de las reacciones E1 y E2, porque las dos reacciones son regioselectivas y estereoselectivas.

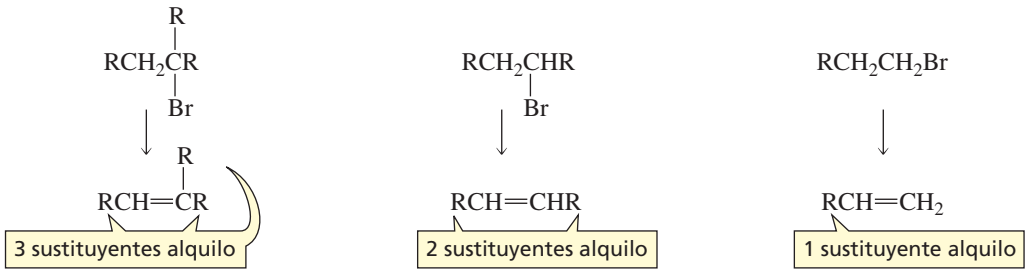
8.9 REACTIVIDADES RELATIVAS DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO

Todos los halogenuros de alquilo, primarios, secundarios y terciarios, son capaces de dar reacciones E2. (Solo los halogenuros de alquilo terciarios pueden dar reacciones E1).

Como por lo general, la eliminación en un halogenuro de alquilo terciario conduce a un alqueno más sustituido que la eliminación en un halogenuro de alquilo secundario, y este a su vez, que la eliminación en un halogenuro de alquilo primario, las reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en reacciones E2 son:

reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en una reacción E2

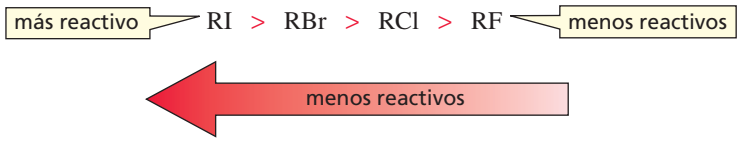
halogenuro de alquilo terciario > halogenuro de alquilo secundario > halogenuro de alquilo primario



Para una serie de halogenuros de alquilo con el mismo grupo alquilo, los yoduros de alquilo son los más reactivos, y los fluoruros de alquilo los menos reactivos, tanto en reacciones E1 como en reacciones E2, porque las bases más débiles son mejores grupos salientes (Secciones 8.2 y 8.4).

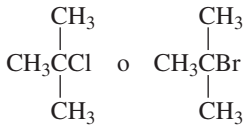
Cuanto más débil es la base, mejor se comporta como grupo saliente.

reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en reacciones E1 y E2



PROBLEMA 20♦

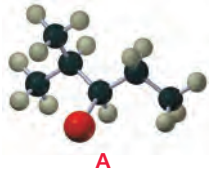
a. ¿Qué halogenuro de alquilo será más reactivo en una reacción E2?
b. ¿Cuál será más reactivo en una reacción E1?

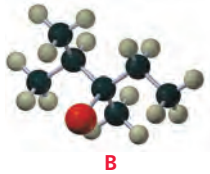


PROBLEMA 21♦

¿Cuál de los siguientes compuestos reaccionará más rápidamente?

a. en una reacción E1
b. en una reacción E2
c. en una reacción S_N1
d. en una reacción S_N2


A


B

El premio Nobel

Alfred Bernhard Nobel

El premio Nobel es el máximo reconocimiento que puede recibir un científico. Fueron establecidos por **Alfred Bernhard Nobel (1833-1896)** y se concedieron por primera vez en 1901.

Nobel nació en Estocolmo, Suecia. Cuando tenía 9 años se trasladó a San Petersburgo, Rusia, donde su padre trabajaba para el gobierno ruso, fabricando torpedos y minas de mar y tierra que él mismo había diseñado. De joven, Alfred trabajó en explosivos en la factoría que su padre tenía cerca de Estocolmo. En 1864 una explosión en la fábrica mató a cinco personas, incluyendo a su hermano pequeño, lo que concienció a Alfred de la necesidad de hacer los explosivos más fáciles de manejar y transportar. Después de la explosión, el gobierno sueco no permitió la reconstrucción de la fábrica a causa de los muchos accidentes ocurridos. Sin embargo, Nobel montó una fábrica de explosivos en Alemania en 1867, y allí descubrió que mezclando la nitroglicerina con tierra de diatomeas, se conseguía moldear barritas que no explosionaban si no se les ponía un detonante. Así, Nobel inventó la dinamita. También inventó la gelatina explosiva (o dinamita gelatina) y la pólvora sin humo. Aunque fue el inventor de los explosivos usados por los ejércitos, fue un gran defensor de los movimientos pacifistas.

El Golden Hall del Ayuntamiento de Estocolmo donde los ganadores del Premio Nobel tienen una cena de gala.

Las 355 patentes que poseía Nobel le hicieron un hombre muy rico. Nunca se casó y murió dejando estipulado que el grueso de su fortuna ($9.200.000) se usase para establecer premios que serían un reconocimiento a los que «han realizado grandes beneficios a la humanidad». Dejó instrucciones para que el dinero se invirtiese y los intereses de cada año se dividieran en cinco partes «para premiar a las personas que hayan hecho las contribuciones más importantes en el campo de la química, física, fisiología o medicina, literatura y al que haya hecho la más importante acción de fraternidad entre las naciones, la abolición de las armas y el mantenimiento de la paz». Nobel también dictaminó que no se tuviera en cuenta la nacionalidad de los candidatos, que cada premio no fuese compartido por más de tres personas, y que no se otorgaran premios a título póstumo.

Las instrucciones de Nobel dicen que los premios de química y de física deben ser otorgados por la Real Academia de Ciencias Sueca, los fisiología o medicina por el Instituto Karolinska de Estocolmo, el de literatura por la Academia Sueca y el premio de la paz por un comité de cinco personas nombradas por el Parlamento de Noruega. Las deliberaciones son secretas y las decisiones inapelables. En 1969, el Banco Central de Suecia estableció un premio en economía en Honor a Nobel. El receptor de este premio es seleccionado por la Real Academia de Ciencias Sueca. El 10 de diciembre, aniversario de la muerte de Nobel, se entregan los premios en Estocolmo, excepto el Premio Nobel de la Paz que se entrega en Oslo.

8.10 ¿QUÉ REACCIONES PUEDE DAR UN HALOGENURO DE ALQUILO TERCIARIO: REACCIONES S_N2/E2 O REACCIONES SN1/E1?

Cuando se realiza una reacción de un halogenuro de alquilo terciario es importante conocer si en las condiciones de reacción, se producirá una reacción S_N2 y E2, o una reacción S_N1 y E1.

Los halogenuros de alquilo terciarios pueden dar reacciones E2 y reacciones S_N1 y E1, pero están demasiado impedidos estéricamente para dar reacciones S_N2. Por consiguiente, si las condiciones de reacción son favorables para las reacciones S_N2 y E2, solo se formará un producto de eliminación. Por otra parte, si las condiciones de reacción son favorables para las reacciones S_N1 y E1, se formarán productos de sustitución y de eliminación. Obsérvese que en la siguiente discusión, el HO^- se llama nucleófilo en una reacción de sustitución (porque ataca a un carbono) y se le llama base en una reacción de eliminación (porque arranca un protón).

Hay dos factores que determinan si predominan las reacciones S_N2/E2 o las S_N1/E1: (1) la *concentración* del nucleófilo/base y (2) la *reactividad* del nucleófilo/base. Para entender como estos dos factores determinan las reacciones que predominan, hay que ver las ecuaciones de velocidad global de la reacción. La ecuación de velocidad global es la suma de las ecuaciones de velocidad de las reacciones S_N1, S_N2, E1 y E2. (Se han añadido subíndices a las constantes de velocidad para indicar que tienen valores diferentes).

$$\text{velocidad} = k_1[\text{halogenuro de alquilo}] + k_2[\text{halogenuro de alquilo}][\text{nucleófilo}] + k_3[\text{halogenuro de alquilo}] + k_4[\text{halogenuro de alquilo}][\text{base}]$$

- k_1: contribución a la velocidad de una reacción S_N1
- k_2: contribución a la velocidad de una reacción S_N2
- k_3: contribución a la velocidad de una reacción E1
- k_4: contribución a la velocidad de una reacción E2

A partir de la ecuación de velocidad global se puede ver que aumentar la *concentración* del nucleófilo/base no tiene efecto sobre las reacciones S_N1 y E1, porque la concentración de nucleófilo/base no está en sus ecuaciones de velocidad. Por el contrario, aumentar la *concentración* del nucleófilo/base, aumenta la velocidad de las reacciones S_N2 y E2, porque la concentración de nucleófilo/base está en sus ecuaciones de velocidad. De la misma forma, aumentar la *reactividad* del nucleófilo/base no tiene efecto sobre las reacciones S_N1 y E1, porque en la etapa lenta de estas reacciones no está implicado el nucleófilo/base. Pero sí se aumenta la velocidad de las reacciones S_N2 y E2, aumentando el valor de sus constantes de velocidad (k_2 y k_4), porque un nucleófilo/base más reactivo es más capaz de desplazar al grupo saliente. En resumen:

- Las reacciones S_N2 y E2 están favorecidas por altas concentraciones de un buen nucleófilo/base fuerte.
- Las reacciones S_N1 y E1 están favorecidas por nucleófilo pobres/bases débiles porque un pobre nucleófilo/base débil desfavorece las reacciones S_N2 y E2.

Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios no dan reacciones de solvolisis Aunque el nucleófilo/base sea débil, presumiblemente su alta concentración (al ser el disolvente), hace que predominen las reacciones S_N2/E2.

Por consiguiente, el único caso en que hay que determinar si las condiciones de reacción favorecen las reacciones S_N2/E2 o las S_N1/E1, es cuando el halogenuro de alquilo es terciario.

8.11 COMPETICIÓN ENTRE SUSTITUCIÓN Y ELIMINACIÓN

Ahora hay que determinar si un halogenuro de alquilo formará un producto de sustitución, un producto de eliminación, o ambos productos de sustitución y de eliminación. La respuesta dependerá de la estructura del halogenuro de alquilo (es decir, si es primario, secundario o terciario).

Condiciones S_N2/E2

Las reacciones S_N2/E2 compiten entre sí. Por ejemplo, las siguientes reacciones muestran que el ion hidróxido puede actuar como nucleófilo, y atacar por detrás un carbono α para formar un producto de sustitución, o puede actuar como una base, y arrancar un hidrógeno de un carbono β para formar un producto de eliminación.

un nucleófilo ataca por detrás un carbono α y forma un producto de sustitución

$CH_3{-}CH_2{-}Br + HO^- \longrightarrow CH_3CH_2OH + Br^-$

producto de sustitución

una base arranca un protón de un carbono β y forma un producto de eliminación

$CH_2{-}CH_2{-}Br + HO^- \longrightarrow CH_2{=}CH_2 + H_2O + Br^-$

producto de eliminación

Las reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en reacciones S_N2 y E2, se muestran a continuación:

En una reacción S_N2: 1° > 2° > 3° **En una reacción E2: 3° > 2° > 1°**

Halogenuros de alquilo primarios

Los halogenuros de alquilo primarios en condiciones $S_N2/E2$, dan fundamentalmente sustituciones

Como un halogenuro de alquilo *primario* es el más reactivo en una reacción S_N2 (la parte de atrás del carbono α está relativamente poco impedida; Sección 8.1) y es el menos reactivo en una reacción E2 (Sección 8.9), un halogenuro de alquilo primario formará principalmente un producto de sustitución. En otras palabras, la sustitución gana la competición.

un halogenuro de alquilo primario

$$CH_3CH_2CH_2Br + CH_3O^- \longrightarrow CH_3CH_2CH_2OCH_3 + CH_3CH{=}CH_2 + CH_3OH + Br^-$$

bromuro de propilo — metilpropiléter 90 % — propeno 10 %

Halogenuros de alquilo secundarios

Los halogenuros de alquilo secundarios en condiciones $S_N2/E2$, dan sustituciones y eliminaciones

Como un halogenuro de alquilo *secundario*, comparado con un halogenuro de alquilo primario, reacciona más lentamente en una reacción S_N2 y más rápidamente en una reacción E2. Por tanto, un halogenuro de alquilo *secundario* forma tanto productos de sustitución como de eliminación.

un halogenuro de alquilo secundario

$$CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3 + CH_3CH_2O^- \longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle OCH_2CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3 + CH_3CH{=}CH_2 + CH_3CH_2OH + Cl^-$$

2-cloropropano — ion etóxido — 2-etoxipropano 25 % — propeno 75 %

Halogenuros de alquilo terciarios

Los halogenuros de alquilo terciarios en condiciones $S_N2/E2$, solo dan eliminaciones.

Un halogenuro de alquilo *terciario* no puede dar una reacción S_N2. Por tanto, cuando un halogenuro de alquilo *terciario* reacciona con un nucleófilo/base en condiciones $S_N2/E2$, *solo se forma el producto de eliminación*.

un halogenuro de alquilo terciario

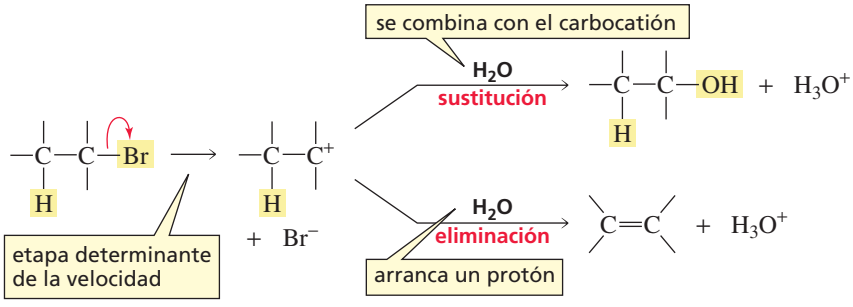
$$CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}(CH_3)CH_3 + CH_3CH_2O^- \xrightarrow{CH_3CH_2OH} CH_3C(=CH_2)CH_3 + CH_3CH_2OH + Br^-$$

2-bromo-2-metil-propano — 2-metilpropeno 100 %

Condiciones $S_N1/E1$

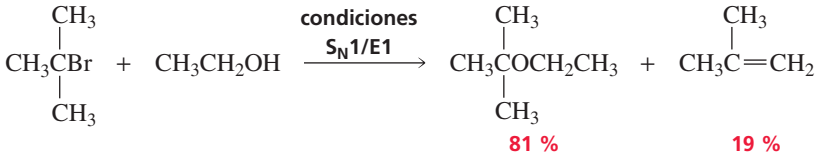
Los halogenuros de alquilo terciarios en condiciones $S_N1/E1$, dan reacciones de sustitución y de eliminación.

En las reacciones $S_N1/E1$, el halogenuro de alquilo se disocia para formar un carbocatión, que puede combinarse con un nucleófilo para formar un producto de sustitución, o perder un protón para formar un producto de eliminación.



Las reacciones S_N1 y E1 tienen la misma etapa determinante de la velocidad; disociación del halogenuro de alquilo para formar un carbocatión. Esto significa que cualquier halogenuro de alquilo puede reaccionar en condiciones S_N1/E1 para formar ambos productos de sustitución y de eliminación.

Es una suerte que las reacciones S_N1/E1 de los halogenuros de alquilo terciarios favorezcan el producto de sustitución, porque en condiciones S_N2/E2 solo se forma el producto de eliminación.



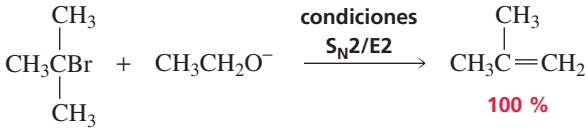


Tabla 8.2 Resumen de los productos esperados en reacciones de sustitución y eliminación

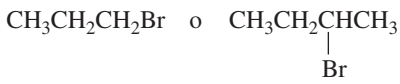
Tipo de halogenuro de alquilo	S_N2 frente a E2	S_N1 frente a E1
Primario	fundamentalmente sustitución	no pueden darse reacciones de solvolisis S_N1/E1
Secundario	sustitución y eliminación	no pueden darse reacciones de solvolisis S_N1/E1
Terciario	solo eliminación	sustitución y eliminación, con la sustitución favorecida

PROBLEMA 22

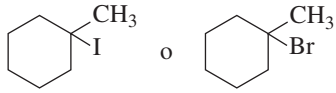
¿Porqué las reacciones S_N1/E1 de los halogenuros de alquilo terciarios favorecen el producto de sustitución?

PROBLEMA 23♦

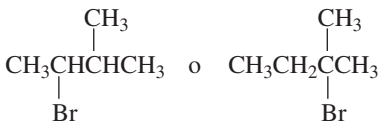
a. ¿Cuál reacciona más rápido en una reacción S_N2/E2?



b. ¿Cuál reacciona más rápido en una reacción E1?



c. ¿Cuál reacciona más rápido en una reacción S_N1?



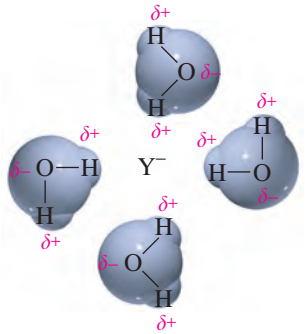
PROBLEMA 24♦

Indique si los siguientes halogenuros de alquilo formarán fundamentalmente productos de sustitución, solo productos de eliminación, o no reaccionarán con metóxido de sodio.

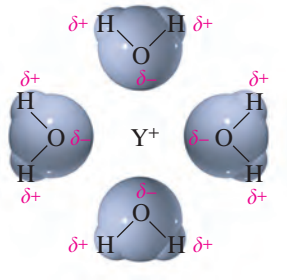
a. 1-bromobutano
b. 1-bromo-2-metilpropano
c. 2-bromobutano
d. 2-bromo-2-metilpropano

8.12 EFECTO SOLVENTE

Los disolventes polares como el agua y los alcoholes rodean a los iones con los polos positivos de las moléculas del disolvente hacia las cargas negativas y los polos negativos de las moléculas del disolvente hacia las cargas positivas. Como se ha visto anteriormente, la interacción entre un disolvente y un ion se llama *solvatación* (Sección 3.7).



interacciones ion-dipolo entre especies cargadas negativamente y el agua



interacciones ion-dipolo entre especies cargadas positivamente y el agua

Cuando un ion interacciona con un disolvente polar, la carga ya no está localizada únicamente sobre el ion, sino que se disipa por las moléculas de disolvente más próximas. Este reparto de cargas estabiliza a las especies cargadas.

La estabilización de las cargas por interacción con el disolvente juega un importante papel en las reacciones orgánicas. Por ejemplo, cuando un halogenuro de alquilo sufre una reacción S_N1, la primera etapa es la disociación del enlace carbono-halógeno para formar un carbocatión y un ion halogenuro. ¿De donde sale la energía que se requiere para romper el enlace, si no se ha formado ningún otro enlace? Si la reacción se está realizando en un disolvente polar, los iones producidos se solvatan. La energía asociada a la simple interacción ion-dipolo es pequeña, pero el efecto aditivo de todas las interacciones ion-dipolo que tienen lugar cuando un disolvente estabiliza una especie cargada, representa una aportación de energía considerable. Estas interacciones ion-dipolo aportan gran parte de la energía necesaria para la disociación del enlace carbono-halógeno. Por tanto, el halogenuro de alquilo no se separa espontáneamente de su halógeno en la reacción S_N1, sino que las moléculas de un disolvente polar la empujan. Una reacción S_N1 no puede tener lugar en un disolvente apolar.

El efecto solvatación

La tremenda cantidad de energía proporcionada por la solvatación se puede apreciar considerando la energía necesaria para romper la red cristalina del cloruro de sodio (sal común). En ausencia de disolvente, hay que calentar el cloruro de sodio a más de 800 °C para superar las fuerzas que mantienen unidas las cargas opuestas. Sin embargo, el cloruro de sodio se disuelve fácilmente en agua a la temperatura ambiente porque la solvatación de los iones Na^+ y Cl^- por las moléculas de agua proporcionan la energía necesaria para separar los iones.

El disolvente afecta a las velocidades de reacción

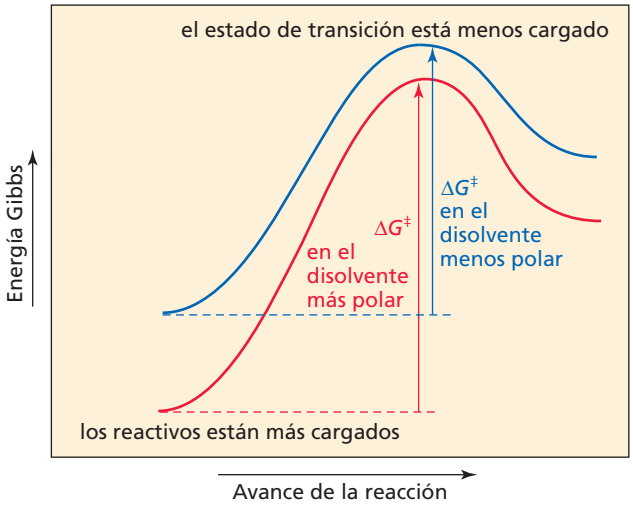
Modificando la polaridad del disolvente se afecta la velocidad de la mayor parte de las reacciones químicas, y depende solo de si el reactivo que participa en la etapa determinante de la velocidad, es una especie cargada o no.

> *Si un reactivo que participa en la etapa determinante de la velocidad está cargado, al aumentar la polaridad del disolvente descenderá la velocidad de reacción.*
>
> *Si ninguno de los reactivos que participan en la etapa determinante de la velocidad está cargado, al aumentar la polaridad del disolvente aumentará la velocidad de reacción.*

Ahora se comprobará que esto es cierto. La velocidad de la reacción depende de la diferencia entre la energía Gibbs de los reactivos y la energía Gibbs del estado de transición en

la etapa determinante de la velocidad. Se puede predecir, por tanto, que incrementar la polaridad del disolvente afectará a la velocidad de reacción, si los reactivos y el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad se estabilizan más en un disolvente más polar.

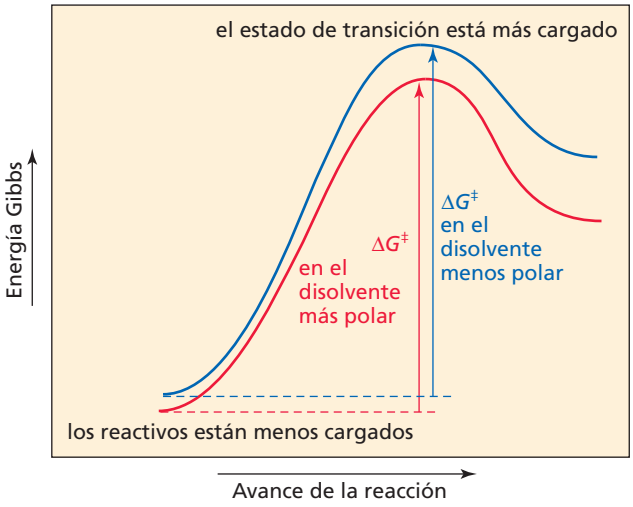
Cuanto mayor o más concentrada está la carga en una molécula, más fuertes son las interacciones con un disolvente polar y más se estabiliza la carga. Por consiguiente, si el tamaño o concentración de la carga sobre los reactivos es mayor que sobre el estado de transición, un disolvente polar estabilizará más los reactivos que lo que estabiliza al estado de transición. Es decir, *aumentar la polaridad del disolvente* aumentará la diferencia en energía Gibbs ($\Delta G^{\ddagger}$) entre el estado de transición y los reactivos, lo cual *disminuirá la velocidad de reacción*, como se muestra en la Figura 8.8.



Aumentando la polaridad del disolvente disminuirá la velocidad de reacción si un reactivo de la etapa determinante de la velocidad está cargado.

◀ Figura 8.8
La carga sobre los reactivos es mayor que la carga sobre el estado de transición. Como resultado, al aumentar la polaridad del solvente aumenta la estabilidad de los reactivos más que la estabilidad del estado de transición, por lo que la reacción será más lenta.

Por otra parte, si el tamaño de la carga sobre el estado de transición es mayor que el tamaño de la carga sobre los reactivos, un disolvente polar estabilizará el estado de transición más que a los reactivos. Es decir, *al aumentar la polaridad del disolvente* disminuirá la diferencia en energía Gibbs ($\Delta G^{\ddagger}$) entre el estado de transición y los reactivos, lo que *aumentará la velocidad de reacción*, como se muestra en la Figura 8.9.



Al aumentar la polaridad del disolvente aumentará la velocidad de reacción si ninguno de los reactivos de la etapa determinante de la velocidad está cargado.

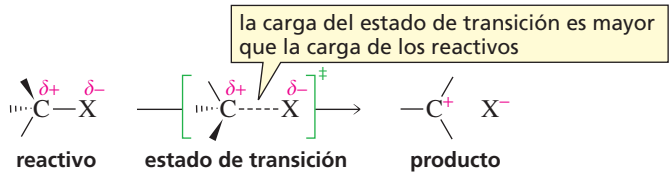
◀ Figura 8.9
La carga del estado de transición es mayor que la carga sobre los reactivos. Como resultado, aumentando la polaridad del disolvente aumenta la estabilidad del estado de transición más que la estabilidad de los reactivos, por lo que la reacción será más rápida.

El disolvente afecta a la velocidad de la reacción S_N1 o E1 de un halogenuro de alquilo

Ahora se verán algunas reacciones específicas, comenzando por una reacción S_N1 o E1 de un halogenuro de alquilo. El halogenuro de alquilo, que es el único reactivo en la etapa determinante de la velocidad de una reacción S_N1 o E1, es una molécula neutra con un

pequeño momento dipolar. El estado de transición de la etapa determinante de la velocidad de una reacción S_N1 o E1 tiene mayores cargas parciales, porque al romperse el enlace carbono-halógeno, el carbono se hace más positivo y el halógeno más negativo. Como las cargas parciales en el estado de transición son mayores que las cargas parciales en el reactivo, al aumentar la polaridad del disolvente se estabilizará más el estado de transición que el reactivo, lo que aumentará la velocidad de la reacción S_N1 o E1 (Figura 8.9).

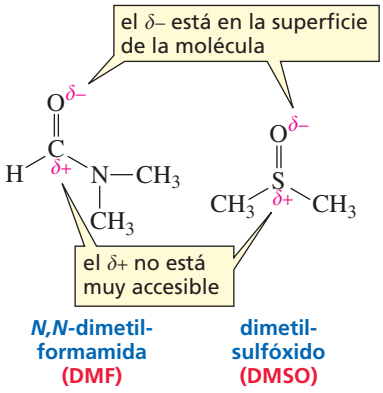
etapa determinante de la velocidad de una reacción S_N1 o E1

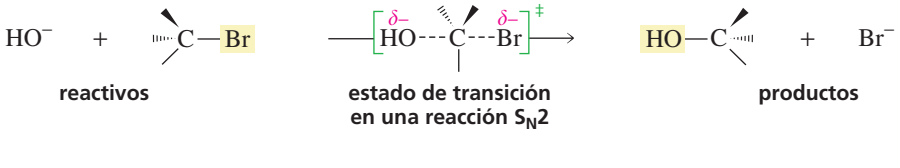


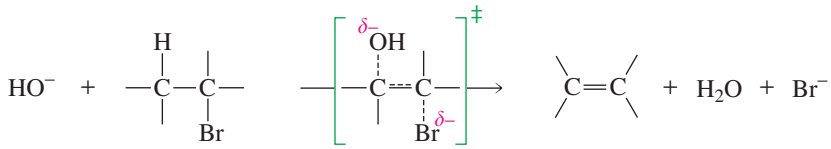
El disolvente afecta a la velocidad de la reacción S_N2 o E2 de un halogenuro de alquilo

El efecto de un aumento de la polaridad del disolvente afecta a la velocidad de una reacción S_N2 o E2 de un halogenuro de alquilo, depende de que el nucleófilo/base sean cargados o neutros.

La mayor parte de las reacciones S_N2 o E2 de los halogenuros de alquilo ocurren con un nucleófilo/base cargado. Aumentando la polaridad del disolvente se conseguirá un fuerte efecto estabilizante en el nucleófilo/base cargado negativamente. El estado de transición de una reacción S_N2 o E2 también tiene una carga negativa, pero esta carga está dispersa entre dos átomos, y las interacciones entre el disolvente y el estado de transición no son tan fuertes como las interacciones entre el disolvente y el nucleófilo cargado. Por consiguiente, un aumento de polaridad del disolvente estabilizará más al nucleófilo que al estado de transición, por lo que la reacción será más lenta (Figura 8.8).

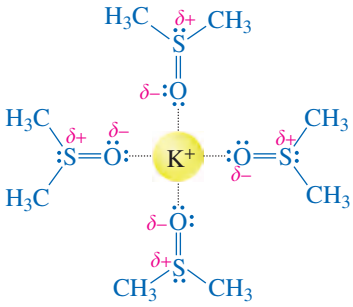






En resumen, la forma en que un cambio en la polaridad afecta a la velocidad de una reacción no depende del mecanismo de la reacción. Depende *sólo* de que los reactivos que participan en la etapa determinante de la velocidad sean cargados o neutros.

Como un disolvente polar disminuye la velocidad de una reacción S_N2 o E2 cuando el nucleófilo está cargado negativamente, se debería intentar la reacción en un disolvente apolar, pero los nucleófilos cargados negativamente no se disuelven en un disolvente apolar como el hexano. En su lugar, se utiliza un disolvente como el DMF o el DMSO. Como no hay enlaces de hidrógeno, son menos efectivos que disolventes como el agua o los alcoholes solvatando cargas negativas; es más, el DMF o el DMSO solvatan mal las cargas negativas porque su carga positiva parcial se encuentra en la parte interna de la molécula.



PROBLEMA 25♦

Las aminas son buenos nucleófilos, incluso siendo moléculas neutras. ¿Cómo afectará un aumento de la polaridad del disolvente a la velocidad de una reacción S_N2 entre una amina y un halogenuro de alquilo?

PROBLEMA 26♦

¿Cómo cambiará la velocidad de cada una de las siguientes reacciones S_N2 si se realizan en un disolvente más polar?

Una reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo está favorecida por una alta concentración de un buen nucleófilo (cargado negativamente) en un disolvente polar aprótico, o por una alta concentración de un buen nucleófilo (neutro) en un solvente polar prótico.

a. $CH_3CH_2CH_2CH_2Br + HO^- \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2OH + Br^-$

b. $CH_3\overset{+}{S}(CH_3)CH_3 + NH_3 \longrightarrow CH_3\overset{+}{N}H_3 + CH_3SCH_3$

c. $CH_3CH_2I + NH_3 \longrightarrow CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3\ I^-$

PROBLEMA 27♦

¿Qué reacción de cada pareja se producirá más rápidamente?

Una reacción S_N1 de un halogenuro de alquilo está favorecida por un nucleófilo pobre en un disolvente polar prótico.

a. $CH_3Br + HO^- \longrightarrow CH_3OH + Br^-$

$CH_3Br + H_2O \longrightarrow CH_3OH + HBr$

b. $CH_3I + HO^- \longrightarrow CH_3OH + I^-$

$CH_3Cl + HO^- \longrightarrow CH_3OH + Cl^-$

c. $CH_3Br + NH_3 \longrightarrow CH_3\overset{+}{N}H_3 + Br^-$

$CH_3Br + H_2O \longrightarrow CH_3OH + HBr$

d. $CH_3Br + HO^- \xrightarrow{\text{DMSO}} CH_3OH + Br^-$

$CH_3Br + HO^- \xrightarrow{\text{EtOH}} CH_3OH + Br^-$

e. $CH_3Br + NH_3 \xrightarrow{\text{DMSO}} CH_3\overset{+}{N}H_3 + Br^-$

$CH_3Br + NH_3 \xrightarrow{\text{EtOH}} CH_3\overset{+}{N}H_3 + Br^-$

PROBLEMA 28 Resuelto

La mayor parte de los valores de pK_a dados en este texto, se han determinado en agua. ¿Cómo cambiará el valor del pK_a de un ácido carboxílico si se determina en un disolvente menos polar que el agua?

Solución El valor de pK_a es el logaritmo negativo de una constante de equilibrio, K_a (Sección 2.2). Como se trata de determinar el efecto de un descenso en la polaridad del disolvente sobre una constante de equilibrio, hay que considerar el efecto de la polaridad del disolvente sobre la estabilidad de los reactivos y productos (Sección 5.4).

Un ácido carboxílico será un ácido más débil en un disolvente menos polar que el agua.

$$K_a = \frac{[B^-]\,[H^+]}{[HB]}$$

un ácido neutro

Un ácido carboxílico es una molécula neutra en su forma ácida (HB) y cargada en su forma básica (B^-). El agua estabilizará más a B^- y a H^+ que a HB, incrementando el valor de K_a, es decir, el ácido será más ácido en agua que en otro disolvente menos polar. Como un ácido carboxílico será más débil en un disolvente menos polar, el valor de su pK_a será mayor.

PROBLEMA 29♦

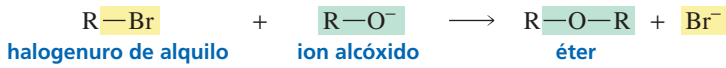
a. ¿En cuál de estos disolventes se producirá más rápidamente la reacción S_N1 del bromuro de *terc*-butilo: 50 % agua + 50 % etanol o 100 % etanol?

b. ¿Qué diferencia habría en los productos de la reacción?

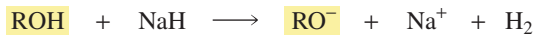
8.13 LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN EN SÍNTESIS

En la Sección 8.2 se ha visto que las reacciones de sustitución nucleófila de los halogenuros de alquilo pueden llevar a una gran variedad de compuestos orgánicos. Por ejemplo, los éteres se sintetizan por reacción de un halogenuro de alquilo con un ion alcóxido. Esta reacción, llamada de síntesis de éteres de Williamson, (descubierta por Alexander Williamson en 1850) es todavía uno de los mejores caminos de síntesis de éteres.

síntesis de éteres de Williamson

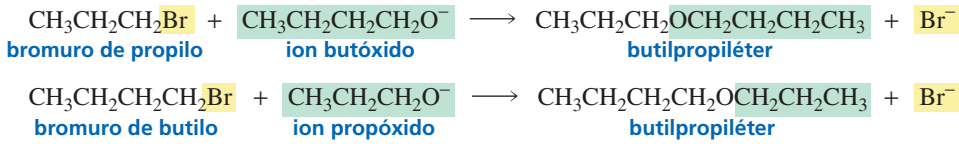


El ion alcóxido (RO^-) para una **síntesis de Williamson** se puede preparar con hidruro de sodio (NaH) que arranca un protón de un alcohol.

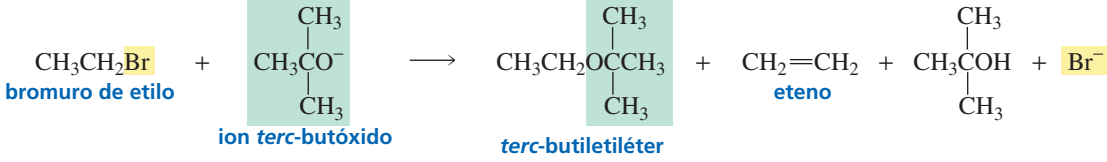


La síntesis de Williamson es una reacción de sustitución nucleófila. Se requiere una alta concentración de un buen nucleófilo, lo que indica que es una reacción S_N2.

Si se quiere sintetizar un éter como el de la siguiente reacción, se pueden escoger los compuestos de partida: puede usarse un halogenuro de propilo y un ion butóxido, o puede usarse un halogenuro de butilo y un ion propóxido.

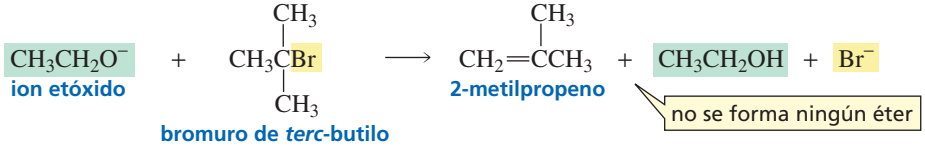


Sin embargo, si se quiere sintetizar el *terc*-butiletiléter, los materiales de partida deben ser un halogenuro de etilo y un *terc*-butóxido.



Si en lugar de estos reactivos, se usa el halogenuro de *terc*-butilo y el ion etóxido, no se obtendría ningún éter, porque la reacción de un halogenuro de alquilo terciario en condiciones $S_N2/E2$, formaría solo el producto de eliminación.

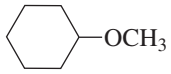
En síntesis de éteres, el grupo con menos impedimento estérico debe ser aportado por el halogenuro de alquilo.



Por consiguiente, una síntesis de Williamson debe diseñarse de forma que el *grupo alquilo con menos impedimento estérico* sea aportado por el *halogenuro de alquilo* y el *más impedido venga del ion alcóxido*.

PROBLEMA 30

¿Cuál será el mejor camino para preparar los siguientes éteres usando un halogenuro de alquilo y un alcohol?

a. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HOCH_2CH_2CH_3$ **b.** $CH_3CH_2OCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3$ **c.** 

CONCEPTOS A RECORDAR

- Los halogenuros de alquilo dan dos tipos de **reacciones de sustitución nucleófila:** S_N2 y S_N1. En ambas reacciones un nucleófilo sustituye a un halógeno.
- Una **reacción S_N2** es **bimolecular**: tanto el halogenuro de alquilo como el nucleófilo participan en el estado de transición de la etapa limitante de la velocidad, por lo que la velocidad de reacción depende de la concentración de ambos.
- Una reacción S_N2 tiene un mecanismo en una sola etapa: el nucleófilo ataca por detrás al carbono unido al halógeno.
- La velocidad de una reacción S_N2 disminuye cuando aumenta el tamaño de los grupos unidos al carbono que sufre el ataque por detrás. Por consiguiente, las reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en reacciones S_N2 son: $1° > 2° > 3°$.
- Una reacción S_N2 se produce con **inversión de configuración**.
- Una reacción S_N1 es **unimolecular**: solo el halogenuro de alquilo participa en el estado de transición de la etapa limitante de la velocidad, por lo que la velocidad de reacción depende solo de la concentración de halogenuro de alquilo.
- Una reacción S_N1 tiene un mecanismo en dos etapas: el halógeno se separa en la primera etapa, formándose un carbocatión intermedio que es atacado por el nucleófilo en la segunda etapa. La mayor parte de las reacciones S_N1 son reacciones de **solvolisis**, significando que el disolvente es el nucleófilo.
- La velocidad de una reacción S_N1 depende de la facilidad de formación del carbocatión y de la naturaleza del grupo saliente.
- Una reacción S_N1 tiene lugar con inversión y con retención de configuración.
- Los halogenuros de alquilo primarios, secundarios y halogenuros de metilo dan solo reacciones S_N2.
- Los halogenuros de alquilo terciarios dan solo reacciones S_N1.
- Las reactividades relativas de los halogenuros de alquilo que difieren solo en el átomo de halógeno, son: $RI > RBr > RCl > RF$ tanto en reacciones S_N2, S_N1, como en las reacciones E2 y E1.
- La **basicidad** es una medida de lo bien que un compuesto comparte un par solitario con un protón; la **nucleofilia** es una medida de cómo una especie con un par solitario es capaz de atacar un átomo deficiente en electrones.
- En general, cuanto más fuerte es la base, es un mejor nucleófilo.
- Si los dos grupos funcionales de una **molécula bifuncional** pueden reaccionar entre sí, pueden darse **reacciones intramoleculares** (dentro de una misma molécula) y **reacciones intermoleculares** (entre dos moléculas). La reacción más probable depende de la concentración de la molécula bifuncional y del tamaño del anillo que se forme en la reacción intramolecular.
- Además de reacciones de sustitución nucleófila, los halogenuros de alquilo dan reacciones de eliminación. El producto de una **reacción de eliminación** es un alqueno.
- Una **reacción E2** tiene un mecanismo en una sola etapa: el protón y el ion halogenuro son arrancados en la misma etapa.
- Una **reacción E1** tiene un mecanismo en dos etapas: el halógeno se disocia formando un carbocatión intermedio. Entonces, una base arranca un protón del carbono contiguo al carbono cargado positivamente.
- Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios dan reacciones E2. Los halogenuros de alquilo terciarios dan ambas, reacciones E1 y E2.
- Las reactividades relativas de los halogenuros de alquilo en reacciones E2 son: $3° > 2° > 1°$.
- Las reacciones S_N2 y E2 están favorecidas por una alta concentración o un fuerte nucleófilo/base y reacciones S_N1 y E1 están favorecidas por un nucleófilo/base débil.
- Las reacciones E1 y E2 son regioselectivas; el producto principal es el alqueno más estable.
- Las reacciones E1 y E2 son también esteroselectivas; el producto principal es el alqueno con los grupos más grandes en el lado opuesto del doble enlace.
- El alqueno más estable se forma cuando se arranca un hidrógeno del carbono β unido al menor número de hidrógenos.
- Cuando las reacciones S_N2/E2 están favorecidas, los halogenuros de alquilo primarios forman fundamentalmente

productos de sustitución. Los halogenuros de alquilo secundarios forman ambos productos, de sustitución y de eliminación. Los halogenuros de alquilo terciarios forman solo productos de eliminación.

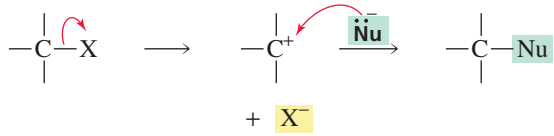
- Cuando las reacciones S_N1/E1 están favorecidas, los halogenuros de alquilo terciarios forman ambos productos, de sustitución y de eliminación; los halogenuros de alquilo primarios y secundarios no dan reacciones de solvolisis S_N1/E1.
- Aumentar la polaridad del solvente disminuye la velocidad de reacción si uno o más reactivos que participan en la etapa determinante de la velocidad, están cargados, y aumentará la velocidad de reacción si ninguno de los reactivos que participan en la etapa determinante de la velocidad, están cargados.
- La **síntesis de éteres de Williamson** obtiene éteres a partir de la reacción de un halogenuro de alquilo con un ion alcóxido.

RESUMEN DE REACCIONES

1. Una reacción S_N2 tiene un mecanismo en una sola etapa:

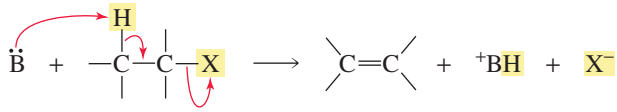
Reactividades relativas: $CH_3X > 1° > 2° > 3°$. Los halogenuros de alquilo terciarios no dan reacciones S_N2. Solo se forma el producto invertido.

2. Una reacción S_N1 tiene un mecanismo en dos etapas con un carbocatión intermedio.



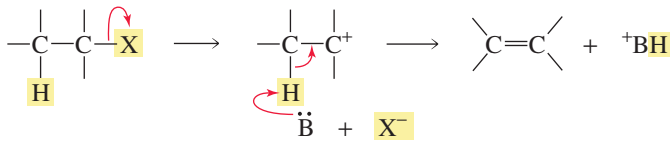
Reactividad: Solo los halogenuros de alquilo terciarios dan reacciones de solvolisis S_N1. Se forma el producto con la misma configuración y con la invertida.

3. Una reacción E2 tiene un mecanismo en una sola etapa: el producto principal se obtiene eliminando un hidrógeno del carbono β unido al menor número de hidrógenos.



Reactividades relativas de los halogenuros de alquilo: $3° > 2° > 1°$.
El producto principal es el alqueno más estable. Si tiene estereoisómeros *E*, *Z*, el producto principal es el estereoisómero con los grupos más grandes en lados opuestos del doble enlace.

4. Una reacción E1 tiene un mecanismo en dos etapas con un carbocatión intermedio: el producto principal se obtiene eliminando un hidrógeno del carbono β unido al menor número de hidrógenos.



Solo los halogenuros de alquilo terciarios dan reacciones E1.
El producto principal es el alqueno más estable. Si tiene estereoisómeros *E*, *Z*, el producto principal es el estereoisómero con los grupos más grandes en lados opuestos del doble enlace.

PROBLEMAS

31. De las siguientes parejas, ¿qué reacción es más rápida?

a. $CH_3Br + CH_3O^- \longrightarrow CH_3OCH_3 + Br^-$

$CH_3Br + CH_3OH \longrightarrow CH_3OCH_3 + HBr$

b. $CH_3I + NH_3 \longrightarrow CH_3\overset{+}{N}H_3 + I^-$

$CH_3Cl + NH_3 \longrightarrow CH_3\overset{+}{N}H_3 + Cl^-$

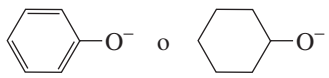
c. $CH_3Br + CH_3NH_2 \longrightarrow CH_3\overset{+}{N}H_2CH_3 + Br^-$

$CH_3Br + CH_3OH \longrightarrow CH_3OCH_3 + HBr$

32. ¿Cuáles son los productos de la reacción del bromuro de metilo con cada uno de los siguientes nucleófilos?

a. HO^- **b.** $^-NH_2$ **c.** H_2S **d.** HS^- **e.** $CH_3CH_2O^-$ **f.** CH_3NH_2

33. ¿Cuál es el mejor nucleófilo?

a. H_2O o HO^- **b.** NH_3 o $^-NH_2$ **c.** $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^-$ o $CH_3CH_2O^-$ **d.**  o

34. Para cada pareja del Problema 33, ¿Cuál es el mejor grupo saliente?

35. ¿Qué nucleófilos deben usarse para que reaccionando con bromuro de butilo, se obtengan los siguientes compuestos?

a. $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

b. $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_3$

c. $CH_3CH_2CH_2CH_2SCH_2CH_3$

d. $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}N$

e. $CH_3CH_2CH_2CH_2O\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

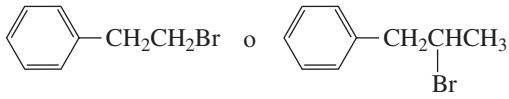
f. $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$

36. De cada pareja, ¿qué halogenuro de alquilo será más reactivo en una reacción S_N2 con un mismo nucleófilo?

a. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HBr$ o $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}HBr$

b. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle I}{\underset{|}{C}}HCH_3$ o $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$

c. $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HBr$ o $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2Br$

d. 

37. ¿Cómo afectan los siguientes cambios a la velocidad de la reacción de sustitución del 1-bromobutano con ion metóxido en DMF?

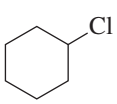
a. Se triplica la concentración del halogenuro de alquilo y del nucleófilo.
b. Se cambia el disolvente a etanol.
c. Se cambia el nucleófilo por etanol.
d. Se cambia el halogenuro de alquilo por 1-clorobutano.
e. Se cambia el halogenuro de alquilo por 2-bromobutano.

38. ¿Cómo afectan los siguientes cambios a la velocidad de la reacción de sustitución del 2-bromo-2-metilbutano con metanol?

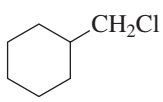
a. Se cambia el halogenuro de alquilo por 2-cloro-2-metilbutano.
b. Se cambia el nucleófilo por etanol.

39. ¿Cuál será el producto principal de la reacción E2 de cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo?.

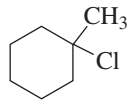
a. $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

b. 

c. $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

d. 

e. $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3$

f. 

40. ¿Qué halogenuro de alquilo del Problema 39 da reacción E1? ¿Cuál será su producto principal?

41. ¿Cuáles son los productos de sustitución de cada una de las siguientes reacciones? Si en los productos pueden existir estereoisómeros, indique cuáles se obtienen.

a. (*R*)-2-bromopentano + alta concentración de CH_3O^-.
b. *trans*-1-bromo-4-metilciclohexano + alta concentración de CH_3O^-.
c. 3-bromo-3-metilpentano + CH_3OH.
d. (*R*)-3-bromo-3-metilhexano + CH_3OH.
e. 1-bromo-1-metilciclohexano + CH_3OH.

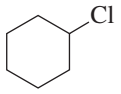
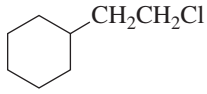
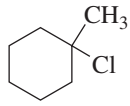
42. ¿Cómo pueden prepararse los siguientes compuestos partiendo de un halogenuro de alquilo?

a. 2-metoxibutano **b.** 1-metoxibutano **c.** diciclohexileter

43. ¿Cuál de los reactivos de las siguientes parejas dará una reacción de eliminación más rápida?

a. $(CH_3)_3CCl \xrightarrow[H_2O]{HO^-}$ o $(CH_3)_3CI \xrightarrow[H_2O]{HO^-}$ **b.** $(CH_3)_3CBr \xrightarrow[H_2O]{HO^-}$ o $(CH_3)_2CHBr \xrightarrow[H_2O]{HO^-}$

44. ¿Cuál es el producto principal de una reacción E2 de los siguientes halogenuros de alquilo?

a.  **b.**  **c.** 

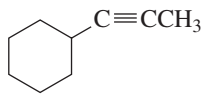
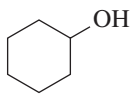
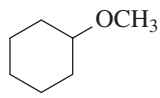
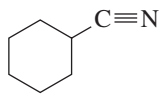
45. ¿Qué estereoisómero se obtendrá con mayor rendimiento en una reacción E2 de los siguientes halogenuros de alquilo?

a. $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ **b.** $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ **c.** $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3$

46. ¿Cuál es el producto principal de eliminación para cada una de las siguientes reacciones? Si el producto tiene estereoisomería, indique el estereoisómero que se produce con mayor rendimiento.

a. (*R*)-2-bromohexano + alta concentración de HO^-.
b. (*R*)-3-bromo-2,3-dimetilpentano + alta concentración de HO^-.
c. 3-bromo-3-metilpentano + alta concentración de HO^-.
d. 3-bromo-3-metilpentano + H_2O.

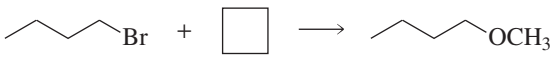
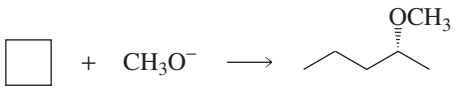
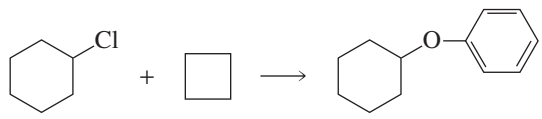
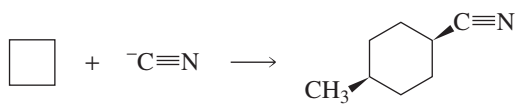
47. Partiendo del bromociclohexano, ¿Cómo se pueden preparar los siguientes compuestos?

a.  **b.**  **c.**  **d.**  **e.**

48. ¿Qué estereoisómero se obtendrá con mayor rendimiento en una reacción E2 de los siguientes halogenuros de alquilo?

a. $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}-\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ **b.** $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle I}{\underset{|}{C}}HCHCH_2CH_3$

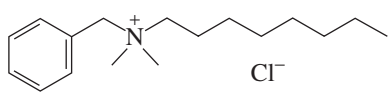
49. Complete los blancos en las siguientes ecuaciones químicas:

a. 
b. 
c. 
d. 

50. Para cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo, ¿qué estereoisómero se obtendrá con mayor rendimiento si reaccionan con una alta concentración de ion etóxido?

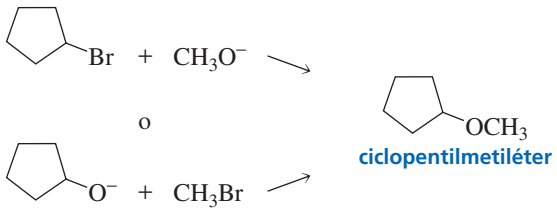
a. 3-bromo-2,2,3-trimetilpentano
b. 4-bromo-2,2,3,3-tetrametilpentano
c. 3-bromo-2,3-dimetilpentano
d. 3-bromo-3,4-dimetilhexano

51. El cloruro de alquilbencildimetil amonio es un antiséptico cutáneo que se usa para tratar cortes y escaras. También es el antiséptico de muchos desinfectantes para las manos. Realmente es una mezcla de compuestos que difieren en el número de carbonos del grupo alquilo (cualquier número par entre 8 y 18). Muestre tres juegos de reactivos diferentes (cada uno formado por un cloruro de alquilo y una amina) que se puedan usar para sintetizar el cloruro de alquilbencildimetil amonio que se muestra a continuación:

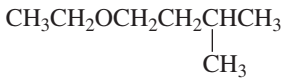


52. **a.** Explique por qué el 1-bromo-2,2-dimetilpropano tiene dificultades para dar reacciones S_N1 y S_N2.
b. ¿Pueden dar reacciones E1 y E2?

53. Un éter se puede preparar con una reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con un ion alcóxido (RO)¿Qué juego de halogenuro de alquilo/ion alcóxido tendrá mejor rendimiento en la preparación del ciclopentilmetiléter?

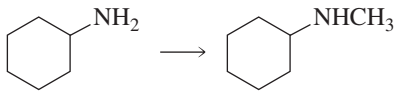


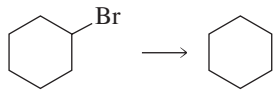
54. Proponga dos juegos de reactivos (cada juego formado por un halogenuro de alquilo y un nucleófilo) para sintetizar el siguiente éter:



55. ¿Cómo se pueden sintetizar los siguientes compuestos, a partir de los reactivos indicados?

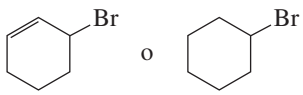
a. $CH_3CH_2CH_2CH_2Br \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{+}{N}H_3$

b. 

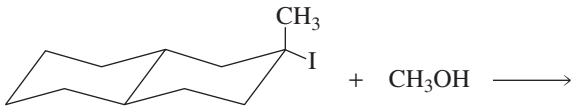
c. 

56. ¿Cuál de las dos compuestos (ion etóxido o ion *terc*-butóxido) dará una mayor fracción (producto de eliminación)/(producto de sustitución), cuando reaccionen con bromuro de isopropilo?

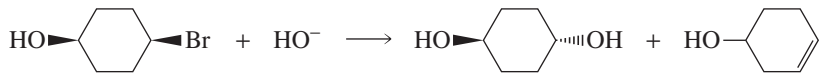
57. ¿Qué halogenuro de alquilo dará una reacción E1 más rápida?



58. ¿Cuáles son las estructuras de los productos obtenidos en la siguiente reacción?



59. El *cis*-4-bromociclohexanol y el *trans*-4-bromociclohexanol forman el mismo producto de eliminación pero diferente producto de sustitución cuando reaccionan con HO^-.



cis-4-bromociclohexanol

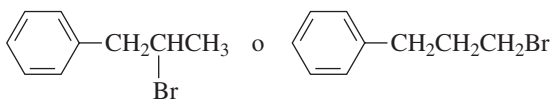
trans-4-bromociclohexanol

a. ¿Porqué forman el mismo producto de eliminación?
b. ¿Porqué forman diferentes producto de sustitución? ¿Cuál es el mecanismo?
c. ¿Cuántos estereoisómeros se forman en las reacciones de eliminación y de sustitución?

60. Un compuesto cíclico se puede formar con una reacción intramolecular. ¿cuál es la estructura del éter que se formará en cada una de las siguientes reacciones intramoleculares?

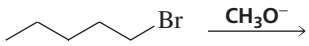
a. $BrCH_2CH_2CH_2CH_2O^- \longrightarrow$ éter **b.** $ClCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2O^- \longrightarrow$ éter

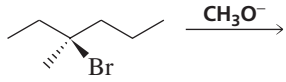
61. En cada pareja, ¿cuál es más reactivo en una reacción E2?

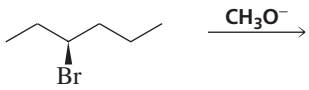
a. 

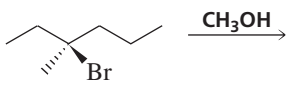
b. $CH_3CH_2\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$ o $CH_2{=}CHCH_2\underset{Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$

62. ¿Cuáles son los productos de eliminación que se obtienen en condiciones E2, con cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo? ¿Cuál es el producto principal y cuál el minoritario?

a. 

c. 

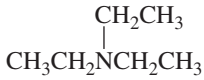
b. 

d. 

63. **a.** ¿Qué productos de sustitución se forman cuando el 2-bromo-2-metilpropano se disuelve en una mezcla de 80 % etanol y 20 % agua?
b. ¿Porqué se producen los mismos productos cuando el 2-cloro-2-metilpropano se disuelve en una mezcla de 80 % etanol y 20 % agua?

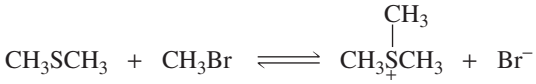
64. Se ha medido la velocidad de reacción del yoduro de metilo con quinuclidina y también la velocidad de reacción del yoduro de metilo con trietilamina, en el mismo disolvente. La concentración de los reactivos fue la misma en ambos experimentos.
a. ¿Qué reacción fue más rápida?
b. ¿Qué reacción tiene mayor constante de velocidad?

quinuclidina



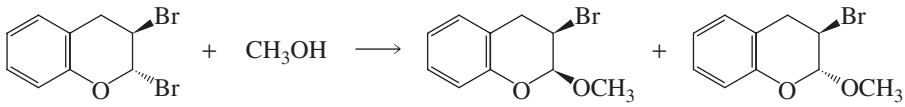
trietilamina

65. ¿En qué disolvente: etanol o dietil éter; estará más favorecido a la derecha el equilibrio de la siguientes reacción S_N2?



66. El valor de pK_a para el ácido acético en agua es 4,76. ¿ Qué efecto tendrá sobre el valor de pK_a, un descenso de la polaridad del disolvente? ¿Por qué?

67. **a.** Proponga un mecanismo para la siguiente reacción.
b. Explique por qué se forman dos productos.
c. Explique por qué el metanol sustituye solo a uno de los bromos.



9

Reacciones de los alcoholes, éteres, epóxidos, aminas y tioles

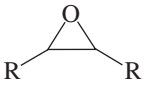
Hojas de coca desecadas

Grupo III

R—X (X = F, Cl, Br, I)
un halogenuro de alquilo

R—OH
un alcohol

R—OR
un éter



un epóxido

Los químicos buscan plantas y bayas del bosque, así como flora y fauna oceánica que puedan ser fuente de compuestos de partida para el desarrollo de nuevos fármacos. En este capítulo se verá que la cocaína se obtiene de las hojas de la Eritroxilion coca, un arbusto originario del altiplano andino, que se ha usado como producto de partida de varios anestésicos.

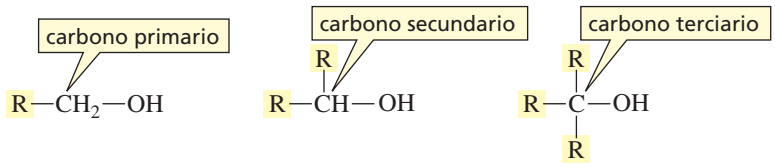
Se ha visto que los halogenuros de alquilo, familia de compuestos del Grupo III, dan reacciones de sustitución y/o de eliminación debido a sus átomos de halógeno que son inductores de electrones (Capítulo 8). Otras familias de compuestos del Grupo III tienen también grupos inductores de electrones, y también pueden dar reacciones de sustitución y/o de eliminación. La reactividad relativa de estos compuestos depende del grupo inductor de electrones, es decir, del grupo saliente.

Los grupos salientes de alcoholes y éteres (HO^- y RO^-) son bases mucho más fuertes que el grupo saliente de un halogenuro de alquilo. Como son bases más fuertes, sus grupos salientes son más pobres y, por tanto, más difíciles de desplazar. Por consiguiente, los alcoholes y los éteres son menos reactivos que los halogenuros en reacciones de sustitución y de eliminación. En este capítulo se verá que los alcoholes y los éteres tienen que ser «activados» antes de dar reacciones de sustitución o de eliminación.

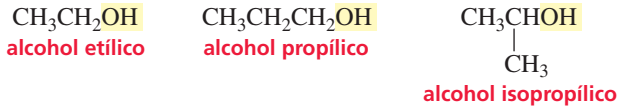
9.1 NOMENCLATURA DE LOS ALCOHOLES

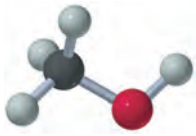
Antes de ver las reacciones de los alcoholes, hay que ver cómo se nombran. Se ha visto que un **alcohol** es un compuesto en el que un hidrógeno de un alcano se ha sustituido por un grupo OH (Sección 3.1). Los alcoholes se clasifican en **primarios, secundarios**

y **terciarios**, dependiendo de si el grupo OH está unido a un carbono primario, secundario o terciario, igual que se clasifican los halogenuros de alquilo (Sección 3.5).

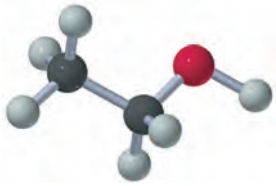


El nombre común de un alcohol se forma con el nombre del grupo alquilo como adjetivo calificando a la palabra «alcohol».

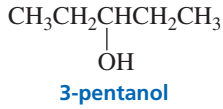


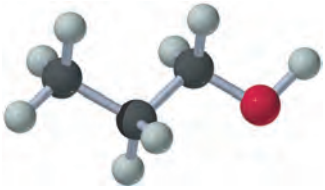

alcohol metílico

La nomenclatura IUPAC utiliza el sufijo «ol» para nombrar al grupo OH. El nombre sistemático de un alcohol se obtiene remplazando la terminación «o» del alcano por el sufijo «ol». Este procedimiento recuerda al sufijo «eno» utilizado para el grupo funcional de los alquenos (Sección 5.1).


alcohol etílico

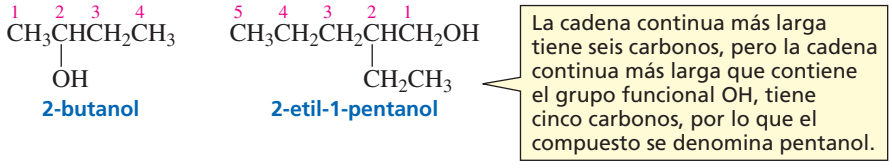
Cuando es necesario, se indica con un número la posición del grupo funcional.



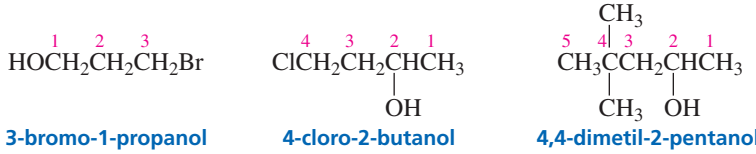

alcohol propílico

A continuación, se resumen las normas para nombrar un compuesto con un sufijo de un grupo funcional:

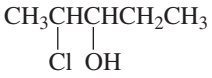
1. El hidrocarburo principal es la cadena más larga que contiene al grupo funcional. La cadena principal se numera en la dirección que *permita expresar la posición del grupo funcional con el número más bajo posible*.



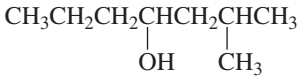
2. Si hay un sufijo para el grupo funcional y otro para un sustituyente, el sufijo del grupo funcional debe ser el número más bajo posible.



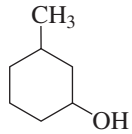
3. Si al numerar la cadena se obtiene el mismo número para el grupo funcional en ambas direcciones, la cadena se numera en la dirección en la que asigne al sustituyente el número más bajo posible. En un compuesto cíclico no es necesario designar la posición del grupo funcional porque se le supone la posición 1.



2-cloro-3-pentanol
no
4-cloro-3-pentanol

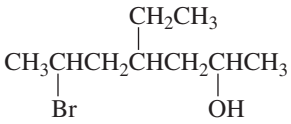


2-metil-4-heptanol
no
6-metil-4-heptanol

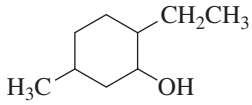


3-metilciclohexanol
no
5-metilciclohexanol

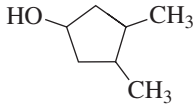
4. Si hay más de un sustituyente, sus nombres se ordenan alfabéticamente.



6-bromo-4-etil-2-heptanol



2-etil-5-metilciclohexanol

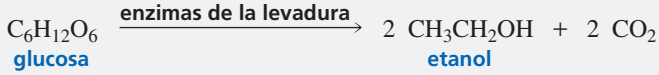


3,4-dimetilciclopentanol

Alcohol de grano y alcohol de madera

Cuando se ingiere alcohol, este actúa sobre el sistema nervioso central. Las cantidades moderadas afectan al buen juicio y libera inhibiciones. En cantidades mayores afecta a la coordinación de movimientos, causa imprecisión verbal y amnesia. Mayores cantidades causan nauseas y pérdida de conciencia. Una ingesta muy grande de etanol interfiere con la respiración espontánea y puede ser fatal.

El etanol de las bebidas alcohólicas se produce por fermentación de la glucosa, generalmente obtenida de las uvas u otros granos como maíz, arroz y trigo (es por lo que recibe el nombre genérico de alcohol de grano). Los granos se maceran en presencia de malta (brotes de cebada) para convertir la mayor parte del almidón en glucosa. Se añaden las enzimas de la levadura para convertir la glucosa en etanol y dióxido de carbono (Sección 19.5).



El tipo de bebida producida (vino blanco o tinto, cerveza, whisky, bourbon, champagne) depende de la especie de planta que suministra la glucosa, de si se permite salir al dióxido de carbono de la fermentación, de si se añaden otras sustancias y de cómo se purifique la bebida (sedimentación para los vinos, destilación para el whisky o el bourbon).

Los impuestos que gravan los licores harían del etanol un reactivo prohibitivo en el laboratorio. El alcohol de laboratorio no está gravado con tantos impuestos porque es un reactivo muy utilizado en numerosos procesos. Aunque no está gravado, está controlado por el gobierno para que no sea utilizado para fabricar bebidas alcohólicas. El alcohol desnaturalizado (alcohol que ha sido inhabilitado como bebida, adicionándole un desnaturalizador como benceno o metanol) no está gravado, pero contiene impurezas que lo hacen inservible para muchas aplicaciones de laboratorio.

El metanol, también conocido como alcohol de madera (porque se obtenía de la destilación seca de la madera) es muy tóxico. Su ingestión incluso en pequeñas cantidades puede causar ceguera, unos pocos gramos pueden causar la muerte,

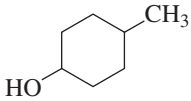
PROBLEMA 1

Dibuje las estructuras de los alcoholes de cadena lineal que tienen de uno a seis carbonos con un grupo OH en el extremo de la cadena y nombre los compuestos con su nombre común y su nombre sistemático.

PROBLEMA 2♦

¿Cuál es el nombre sistemático de los siguientes compuestos? Diga si son alcoholes primarios, secundarios o terciarios.

a. $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$

b. 

c. $CH_3CHCH_2CHCH_2CH_3$ (CH_3, OH)

d. $CH_3CH_2CH_2CHCH_2CH_3$ (CH_2OH)

e. $CH_3CCH_2CH_2CH_2Cl$ (CH_3, OH)

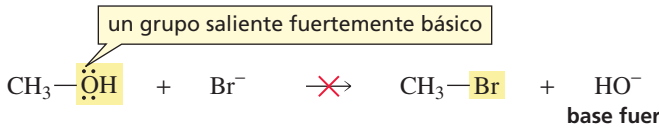
f. $CH_3CHCH_2CHCH_2CHCH_2CH_3$ (CH_3, OH, CH_3)

PROBLEMA 3♦

Escriba la estructura de todos los alcoholes terciarios de fórmula molecular $C_6H_{14}O$ y diga su nombre sistemático.

9.2 PROTONACIÓN DE UN ALCOHOL PARA UNA SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA

Un **alcohol** tiene un grupo saliente fuertemente básico (HO^-) que no puede ser desplazado por un nucleófilo. Además, un alcohol no puede dar una reacción de sustitución nucleófila.

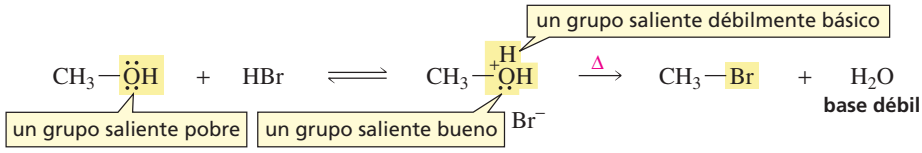


Sin embargo, si el grupo OH del alcohol se convierte en una base más débil (mejor grupo saliente) puede producirse la reacción de sustitución nucleófila.

Cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada.

Cuando se comparan bases con características similares, se encuentra que la base más débil es la que es desplazada más fácilmente.

Una forma de convertir el grupo OH en una base más débil, es protonarlo añadiendo un ácido a la mezcla en reacción. La protonación cambia el grupo HO^- por H_2O que es una base lo bastante débil para ser desplazada por el nucleófilo. La reacción de sustitución es lenta (excepto en el caso de los alcoholes terciarios) y requiere calor si se quiere que reaccione a razonable velocidad.

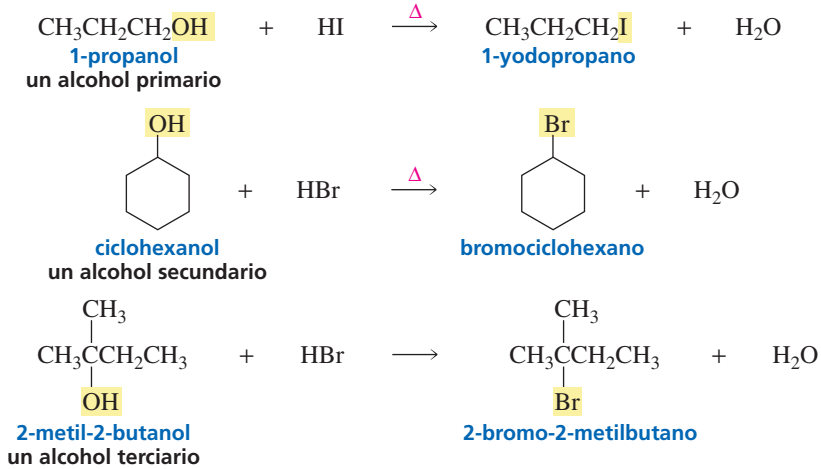


Como el grupo saliente del alcohol tiene que ser protonado antes que pueda ser desplazado por un nucleófilo, en las reacciones de sustitución solo se pueden utilizar nucleófilos que sean bases débiles (I^-, Br^-, Cl^-). Los nucleófilos moderadamente o fuertemente básicos (NH_3, RNH_2 y CH_3O^-) no pueden usarse porque se protonarían demasiado en la disolución ácida y, una vez protonados, ya no serían nucleófilos ($^+NH_4$, $R\overset{+}{N}H_3$) o serían nucleófilos pobres (CH_3OH).

PROBLEMA 4♦

¿Porqué el NH_3 y el CH_3NH_2 dejan de ser nucleófilos cuando se protonan?

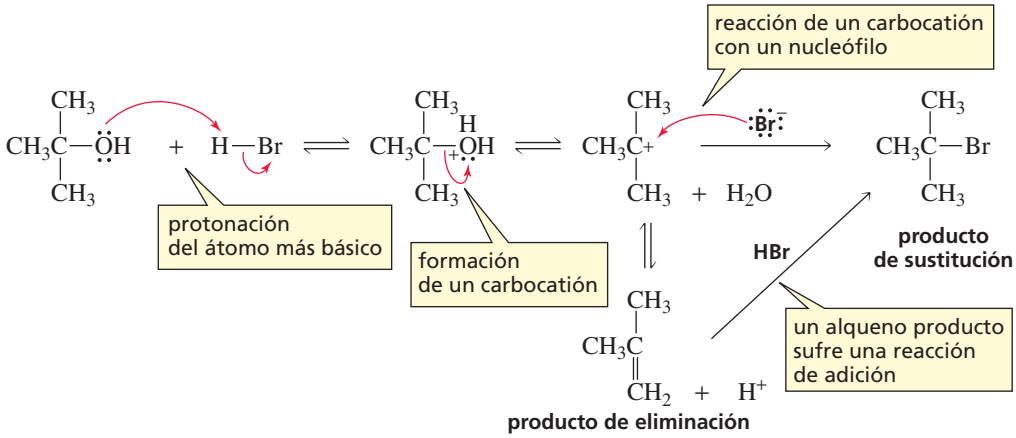
Los alcoholes primarios, secundarios y terciarios darán reacciones de sustitución nucleófila con HI, HBr y HCl para formar halogenuros de alquilo. Solo los alcoholes terciarios no necesitan ser calentados.



El mecanismo de la reacción de sustitución depende de la estructura del alcohol. Los alcoholes secundarios y terciarios dan reacciones S_N1.

Un ácido protona el átomo más básico de la molécula.

MECANISMO DE LA REACCIÓN S_N1 DE UN ALCOHOL



- Un ácido siempre reacciona con una molécula orgánica de la misma forma: protona el átomo más básico de la molécula.
- El grupo saliente es agua débilmente básica que al ser expulsada forma un carbocatión.
- El carbocatión, como el que se forma en una reacción S_N1 cuando un halogenuro de alquilo se disocia, tiene dos posibilidades: puede combinarse con un nucleófilo para formar un producto de sustitución, o puede perder un protón y formar un producto de eliminación (Sección 8.11).

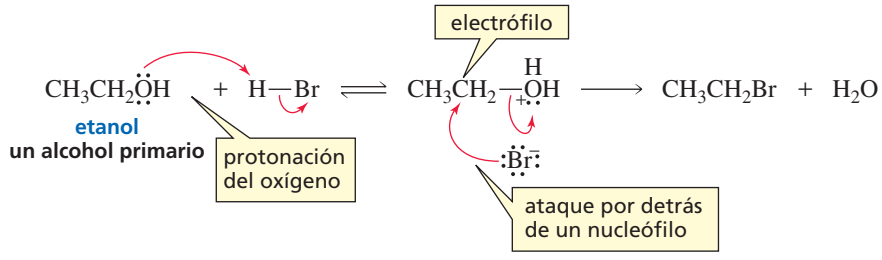
Aunque la reacción pueda formar ambos productos de sustitución y productos de eliminación, realmente se obtiene poco producto de eliminación porque el alqueno formado en la reacción de eliminación puede sufrir una reacción de adición electrófila con HBr y formar el producto de sustitución (Sección 6.1).

Los alcoholes terciarios dan reacciones de sustitución con halogenuros de hidrógeno más rápidas que los alcoholes secundarios, porque los carbocationes terciarios son más estables y se forman más rápidamente que los carbocationes secundarios. (Los grupos alquilo estabilizan los carbocationes por hiperconjugación; Sección 6.2.) Como resultado, la reacción de un alcohol terciario con un halogenuro de hidrógeno se produce fácilmente a temperatura ambiente, mientras que la reacción de un alcohol secundario con un halogenuro de hidrógeno tiene que calentarse para que transcurra a razonable velocidad.

Estabilidad de los carbocationes: 3° > 2° > 1°.

Los alcoholes primarios no pueden dar reacciones S_N1 porque los carbocationes primarios son demasiado inestables para formarse, incluso en caliente (Sección 8.3). Por tanto, cuando un alcohol primario reacciona con un halogenuro de hidrógeno, debe dar una reacción S_N2.

MECANISMO DE LA REACCIÓN S_N2 DE UN ALCOHOL



Los alcoholes secundarios y terciarios dan reacciones S_N1 con halogenuros de hidrógeno.

Los alcoholes primarios dan reacciones S_N2 con halogenuros de hidrógeno.

- Un ácido protona el átomo más básico del reactivo.
- El nucleófilo ataca por detrás del carbono y desplaza al grupo saliente.

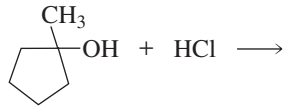
El carbono β es un carbono contiguo al carbono que está unido al grupo saliente.

Solo se obtiene un producto de sustitución. No se forman productos de sustitución porque el ion halogenuro, aunque es un buen nucleófilo, es una base débil y se precisa una base fuerte para arrancar un hidrógeno de un carbono β en una reacción E2 (Sección 8.7).

PROBLEMA 5♦

¿Cuál es el producto principal en cada una de las siguientes reacciones?

a. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3 + HBr \xrightarrow{\Delta}$

b.  $+ HCl \longrightarrow$

PROBLEMA 6 Resuelto

Utilizando los valores de pK_a de los ácidos conjugados de los grupos salientes, (para el HBr, $pK_a = -9$; para el H_2O, $pK_a = 15{,}7$; y para el H_3O^+, $pK_a = -1{,}7$) explique la diferencia en reactividad de las reacciones de sustitución entre:

a. CH_3Br y CH_3OH. **b.** $CH_2\overset{+}{O}H_2$ y CH_3OH

Solución a 6a El ácido conjugado del grupo saliente de CH_3Br es el HBr; el ácido conjugado del grupo saliente de CH_3OH es el H_2O. Como el HBr ($pK_a = -9$) es un ácido mucho más fuerte que el H_2O ($pK_a = 15{,}7$), el Br^- es una base más débil que el HO^-. (Cuanto más fuerte es el ácido, más débil es su base conjugada.) Además, el Br^- es mucho mejor grupo saliente que el HO^-, haciendo que el CH_3Br sea mucho mejor reactivo que el CH_3OH en una reacción de sustitución.

PROBLEMA 7 Resuelto

¿Cómo puede convertirse el 1-butanol en cada uno de los siguientes compuestos?

a. $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_3$ **c.** $CH_3CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_3$

b. $CH_3CH_2CH_2CH_2O\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$ **d.** $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}N$

Solución a 7a Como el grupo OH del 1-butanol es demasiado básico para permitir al alcohol dar una reacción de sustitución con CH_3O^-, el alcohol debe convertirse previamente en un halogenuro de alquilo. El halogenuro de alquilo tiene un grupo saliente que se puede sustituir por CH_3O^-, el nucleófilo necesario para obtener el producto deseado.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\Delta]{HBr} CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{CH_3O^-} CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_3$$

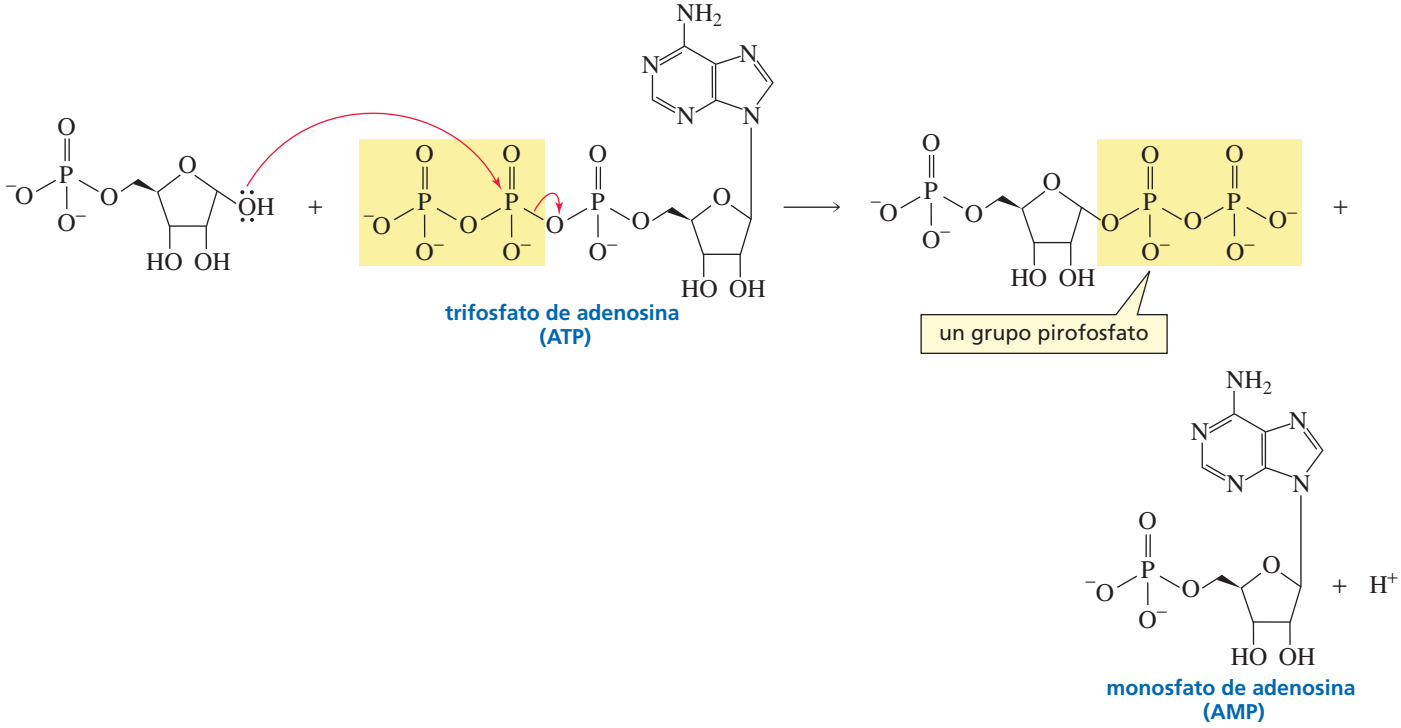
PROBLEMA 8♦

Las reactividades relativas observadas de los alcoholes primarios, secundarios y terciarios con un halogenuro de hidrógeno son: 3° > 2° > 1°. Si los alcoholes secundarios dieran reacciones S_N2 con un halogenuro de hidrógeno, en lugar de reacciones S_N1, ¿Cuáles serían las reactividades relativas de los tres tipos de alcoholes?

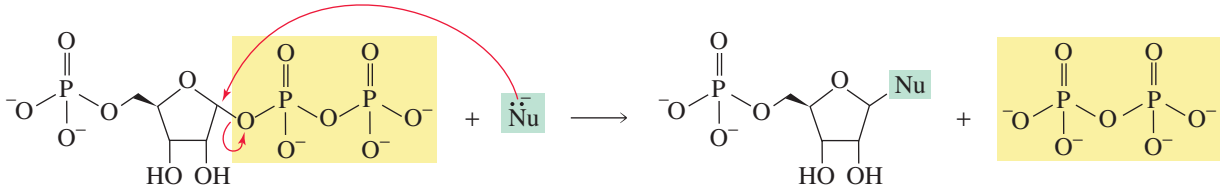
9.3 ACTIVACIÓN DE UN GRUPO OH POR SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA EN UNA CÉLULA

Las células no pueden protonar un grupo OH para una sustitución nucleófila (Sección 9.2). En primer lugar, una alta concentración de un ácido fuerte como el HBr, no es posible en la célula (el pH fisiológico es 7,4). Además, los nucleófilos de la célula que reaccionan con los grupos OH activados, suelen ser aminas que serían protonadas en un medio ácido fuerte y entonces, no serían nucleófilos.

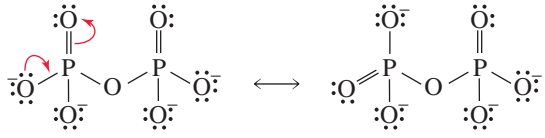
El compuesto mostrado a continuación (con varios grupos OH) es un metabolito para la síntesis de muchos compuestos biológicos importantes. Uno de los grupos OH se activa convirtiéndose en un **grupo pirofosfato**. El grupo pirofosfato se forma en una reacción S_N2 con trifosfato de adenosina (ATP).



El compuesto activado puede ahora reaccionar con distintos nucleófilos. Esta reacción tiene lugar en la síntesis de los nucleótidos necesarios para la síntesis del ADN y del ARN, en la síntesis de algunos aminoácidos, en la síntesis de polisacáridos, y en la síntesis de otros compuestos biológicos importantes.



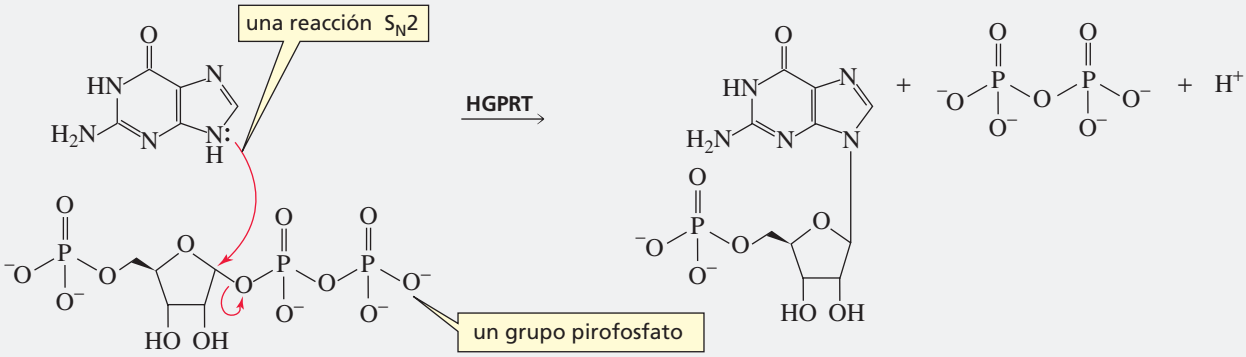
El pirofosfato es un buen grupo saliente porque los electrones liberados cuando sale el grupo, pueden deslocalizarse sobre un oxígeno. La deslocalización de electrones estabiliza una molécula y las bases estables son bases débiles.



En la Sección 19.1 se explica por qué la naturaleza escoge compuestos de fósforo para activar los grupos.

La incapacidad de realizar reacciones S_N2 produce un trastorno clínico grave

En el cuerpo humano, una enzima llamada HGPRT cataliza la reacción de sustitución nucleófila que se muestra a continuación.



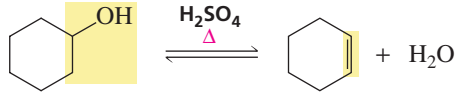
Una carencia severa de la HGPRT produce el síndrome de Lesch-Nyhan. Este defecto congénito aparece fundamentalmente en hombres y tiene síntomas trágicos: artritis incapacitante y deformaciones severas del sistema nervioso como retraso mental, comportamiento agresivo y destructivo y automutilaciones. Los niños con síndrome de Lesch-Nyhan tienen arrebatos convulsivos de morderse los dedos y los labios por lo que tienen que ser inmovilizados. Afortunadamente, las deficiencias de HGPRT en las células fetales se pueden detectar por amniocentesis. Estadísticamente, esta malformación ocurre en 1 de cada 380.000 partos vivos.

9.4 REACCIONES DE ELIMINACIÓN DE ALCOHOLES: DESHIDRATACIÓN

Un alcohol puede dar una reacción de eliminación perdiendo un OH de un carbono y un H del carbono contiguo. El producto de la reacción es un alqueno. El resultado global es una eliminación de una molécula de agua. La perdida de agua se denomina **deshidratación**.

La deshidratación de un alcohol requiere un catalizador ácido y calor. El ácido sulfúrico (H_2SO_4) es el catalizador más frecuente. Un catalizador aumenta la velocidad de una reacción, pero no se consume durante la reacción (Sección 5.10).

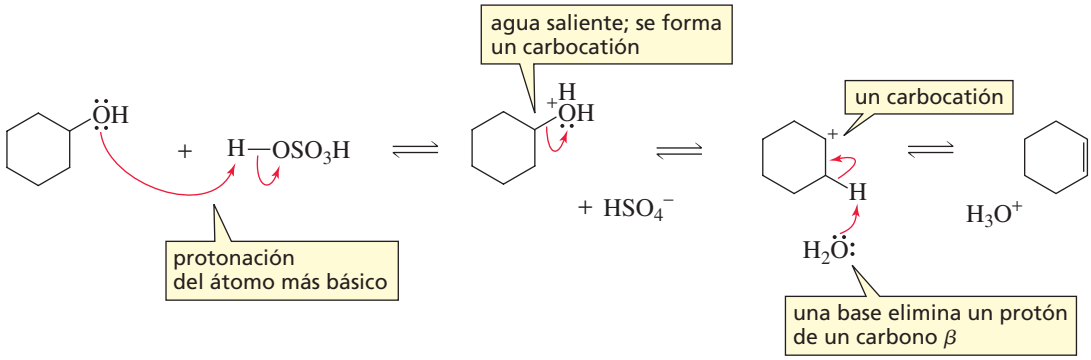
deshidratación con catálisis ácida



La deshidratación E1 de los alcoholes secundarios y terciarios

El mecanismo de la deshidratación catalizada por ácidos depende de la estructura de los alcoholes; la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios es una reacción E1.

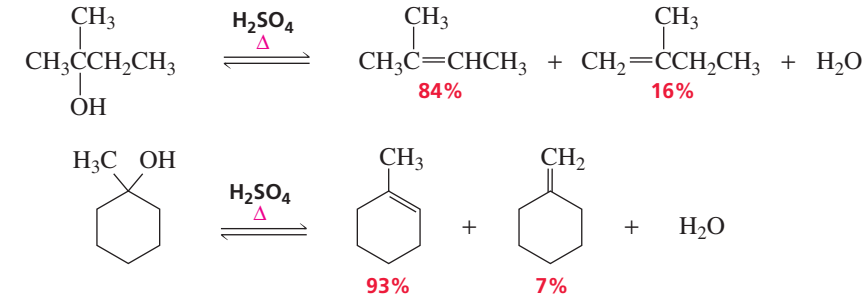
MECANISMO DE LA DESHIDRATACIÓN E1 DE UN ALCOHOL

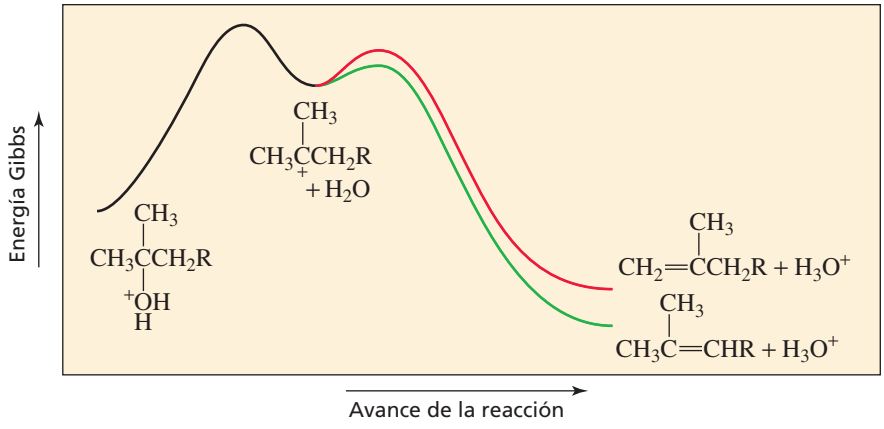


La deshidratación de alcoholes secundarios y terciarios es una reacción E1.

- El ácido protona el átomo más básico del reactivo. Como se ha visto anteriormente, la protonación convierte un grupo saliente muy pobre (HO^-) en un buen grupo saliente (H_2O).
- El agua sale, dejando un carbocatión.
- Una base de la mezcla reactiva, (el agua es la base que está presente a mayor concentración) arranca un protón de un carbono β (carbono contiguo al carbono cargado positivamente), formando un alqueno y regenerando el catalizador ácido. La reacción de deshidratación es una reacción E1 de un alcohol protonado.

Cuando la deshidratación con catálisis ácida conduce a más de un producto de eliminación, el producto principal será el alqueno más estable; es decir, el que se obtenga eliminando un protón del carbono β unido al menor número de hidrógenos (Sección 8.8). El alqueno más estable es el producto principal, porque es el que tiene el estado de transición más estable (Figura 9.1).

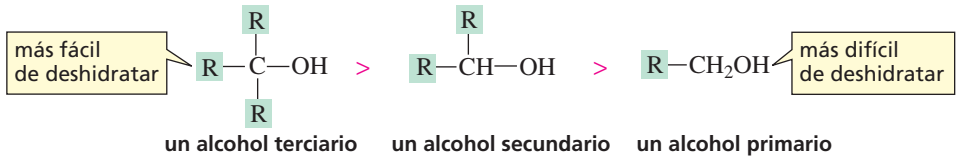




◀ Figura 9.1
El alqueno más estable es el producto principal que se obtiene de la deshidratación de un alcohol porque el estado de transición que conduce a su formación es el más estable (línea verde), lo que hace que se forme más rápidamente.

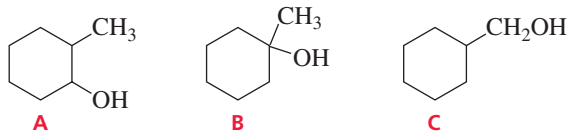
Como la etapa determinante de la velocidad en la deshidratación de un alcohol secundario o terciario es la formación de un carbocatión intermedio, la velocidad de deshidratación depende de la facilidad con que se forme el carbocatión: los alcoholes terciarios son los más fáciles de deshidratar, porque los carbocationes terciarios son más estables y por ello, se forman más fácilmente que los secundarios o los primarios (Sección 6.2).

facilidad relativa de deshidratación



PROBLEMA 9♦

¿Cuál de los siguientes alcoholes se deshidratará más rápidamente cuando se les caliente con un ácido?



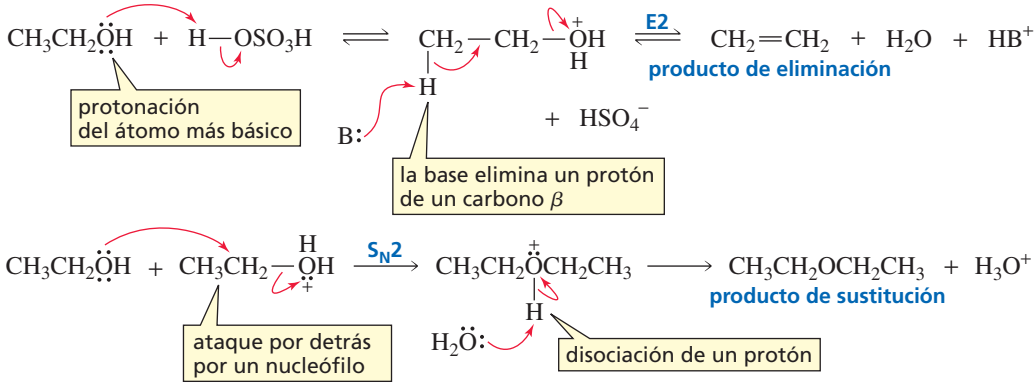
La deshidratación de un alcohol primario es una reacción E2.

Los alcoholes dan reacciones S_N1/E1 a menos que se forme un carbocatión primario, en cuyo caso dan reacciones S_N2/E2.

La deshidratación E2 de alcoholes primarios

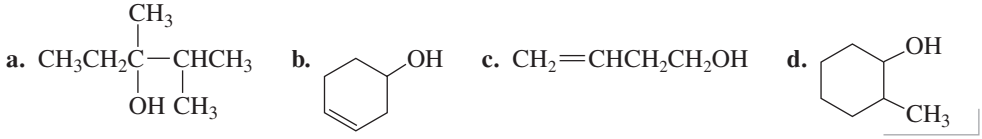
Mientras la deshidraración de un alcohol secundario o terciario es una reacción E1, la deshidraración de un alcohol primario es una reacción E2, porque los carbocationes primarios son extremadamente inestables. Cualquier base (B:) de la mezcla de reacción (ROH, ROR, H_2O, HSO_4^-) puede arrancar el protón en la reacción de eliminación. La reacción también forma un éter en una reacción S_N2 competitiva porque los alcoholes primarios son los que forman más fácilmente productos de sustitución en condiciones S_N2/E2 (Sección 8.11).

MECANISMO DE LA DESHIDRATACIÓN E2 DE UN ALCOHOL PRIMARIO Y DE LA REACCIÓN S_N2 COMPETITIVA



PROBLEMA 10

¿Cuál es el principal producto de eliminación cuando cada uno de los siguientes alcoholes se calienta en presencia de H_2SO_4?



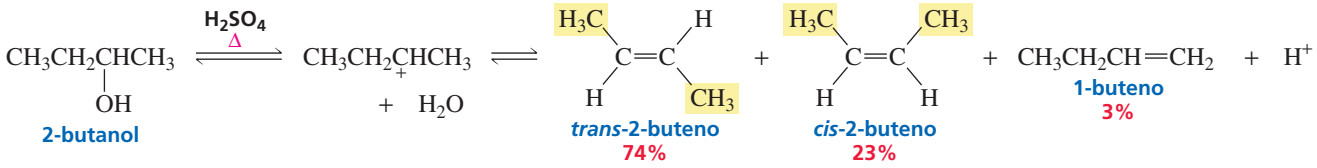
PROBLEMA 11♦

Calentar un alcohol con ácido sulfúrico es un buen procedimiento para obtener un éter simétrico como el dietiléter.

a. Explique por qué no es un buen procedimiento para obtener un éter asimétrico como el etilpropiléter.
b. ¿Cómo se sintetiza el etilpropiléter?

La estereoquímica de la reacción de deshidratación

Los productos obtenidos de la deshidratación E1 de un alcohol son idénticos a los productos que se obtienen en la reacción E1 de un halogenuro de alquilo. Es decir, se obtienen tanto el estereoisómero *E* como el *Z*, pero el producto principal es el estereoisómero en que los grupos más voluminosos de cada carbono sp^2 están en lados opuestos del doble enlace. Como este estereoisómero es el más estable, es el que se forma más rápidamente (Sección 8.8).



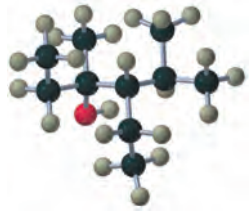
PROBLEMA 12♦

¿Qué estereoisómeros se forman en la deshidratación catalizada por ácido, del 3,4-dimetil-3-hexanol? ¿Qué estereoisómero será el producto principal?

PROBLEMA 13♦

Si se calienta el compuesto representado en el margen, en presencia de H_2SO_4.

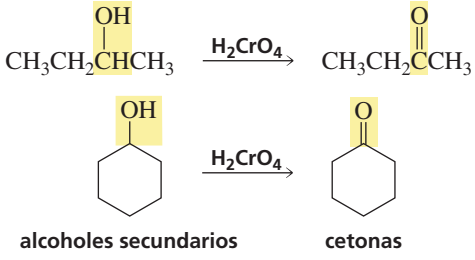
a. ¿Qué isómero constitucional se producirá con mayor rendimiento?
b. ¿Qué estereoisómero se producirá con mayor rendimiento?



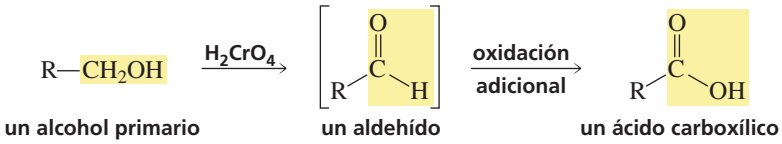
9.5 OXIDACIÓN DE ALCOHOLES

Se ha visto que una **reacción de reducción** *aumenta* el número de enlaces C—H en un compuesto (Sección 5.6). La oxidación es lo contrario a la reducción. Por tanto, una **reacción de oxidación** *disminuye* el número de enlaces C—H (o aumenta el número de enlaces C—O).

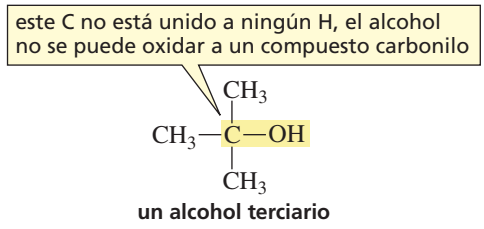
Hay varios reactivos disponibles que oxidan a los alcoholes. Durante muchos años el reactivo más utilizado ha sido el ácido crómico (H_2CrO_4). Obsérvese que los *alcoholes secundarios* se oxidan a *cetonas*.



Con ácido crómico, los *alcoholes primarios* se oxidan inicialmente a *aldehídos*. Pero la reacción no se para en el aldehído, sino que se oxida a ácido carboxílico.

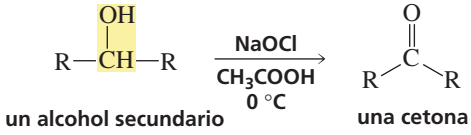


Obsérvese que, en la oxidación de alcoholes primarios o secundarios, se arranca un hidrógeno del carbono que está unido al grupo OH. El carbono unido al grupo OH en un alcohol terciario no tiene ningún hidrógeno, por lo que el grupo OH no puede ser oxidado a un grupo carbonilo (C=O).

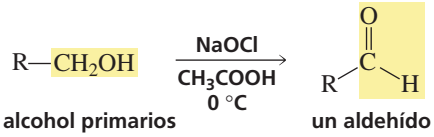


Debido a la toxicidad de los compuestos de cromo, se han desarrollado otros reactivos para oxidar los alcoholes. Uno de los más frecuentes es el ácido hipocloroso (HOCl), que por ser inestable, hay que generarlo «in situ» (en la misma mezcla de reacción) por la reacción ácido-base entre un H^+ y un ^-OCl (usando CH_3COOH y NaOCl). Los alcoholes secundarios se oxidan a cetonas y los primarios a aldehídos.

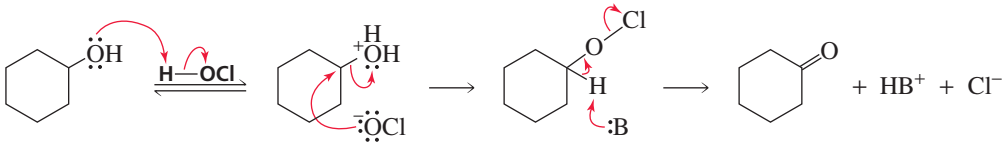
Los alcoholes secundarios se oxidan a cetonas.



Los alcoholes primarios se oxidan a aldehídos.



MECANISMO DE LA OXIDACIÓN DE UN ALCOHOL CON HOCL.

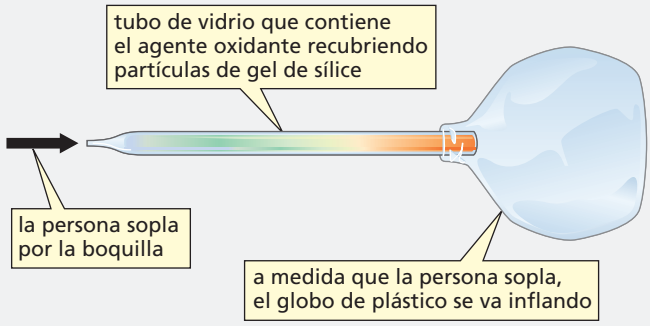


- El ácido protona el oxígeno que es el átomo más básico del alcohol.
- Como la reacción no está calentada, el agua no sale espontáneamente, sino que debe ser desplazada por un ion hipoclorito en una reacción S_N2.
- Una base de la mezcla reactiva arranca un protón del carbono unido al grupo O—Cl y el enlace O—Cl, que es muy débil, se rompe.

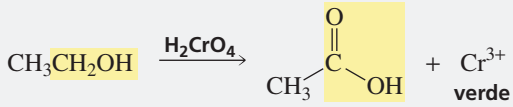
Contenido de alcohol en sangre

Cuando la sangre pasa por las arterias de nuestros pulmones se establece un equilibrio entre el alcohol en nuestra sangre y el alcohol en nuestro aliento. Por consiguiente, si se conoce la concentración de alcohol en uno de ellos, se puede conocer la del otro.

El test de alcoholemia que la policía utiliza para medir el nivel de alcohol en sangre de una persona se basa en la oxidación del alcohol en el aliento. Se coloca un agente oxidante impregnado en un material inerte, dentro de un tubo de vidrio cerrado. Cuando se va a realizar el test, se rompe el extremo del tubo y se coloca una boquilla por un extremo y un globo en el otro. La persona que va a realizar el test sopla por la boquilla hasta que el globo se llena de aire.



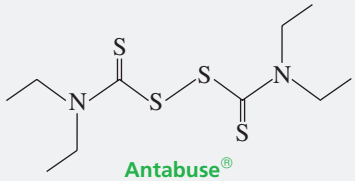
El etanol del aliento se oxida a medida que pasa por la columna. Cuando el etanol se ha oxidado, el agente oxidante se ha reducido a ion cromo, de color verde. Cuanto mayor es la cantidad de alcohol, más intenso es el color verde en el tubo.



Si una persona falla en el test, según sea la extensión del color verde a lo largo del tubo, se le realiza un test más preciso con el equipo Breathanalyzer™. El test Breathanalyzer™ también se basa en la oxidación del alcohol en el aliento, pero con mejores resultados porque es cuantitativo. En este test, se burbujea un volumen conocido de aliento a través de una disolución de ácido crómico, y se mide con precisión la concentración de ion cromo, mediante un espectrofotómetro (Sección 10.18).

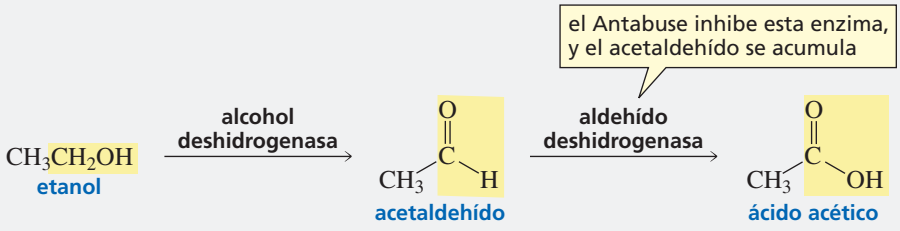
Tratamiento del alcoholismo con Antabuse

El disulfiram, mas frecuentemente llamado Antabuse, se utiliza en el tratamiento del alcoholismo. Es capaz de producir violentos y desagradables efectos si se consume alcohol durante dos días después de tomar este fármaco.



Antabuse®

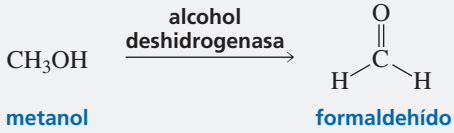
El Antabuse actúa inhibiendo la aldehído deshidrogenasa, la enzima responsable de oxidar el acetaldehído (un producto intermedio en el metabolismo del etanol) a ácido acético. Esto produce una acumulación de acetaldehído. El que produce las nauseas es el acetaldehído, así como otros efectos desagradables: rubor intenso, nauseas, mareos, sudoración, dolores de cabeza pulsantes, descenso de la presión sanguínea y finalmente shock. Por tanto, el Antabuse debe ser tomado solamente bajo estricto control médico.



En algunas personas, la aldehído deshidrogenasa no funciona correctamente en condiciones normales, y sus síntomas ante la ingesta de alcohol son casi los mismos que los de las personas medicadas con Antabuse.

Envenenamiento con metanol

Además de la oxidación del etanol a acetaldehído, la alcohol deshidrogenasa puede oxidar el metanol a formaldehído. El formaldehído es capaz de dañar muchos tejidos y, como los tejidos del ojo son particularmente sensibles, la ingesta de metanol puede causar ceguera.



Si se ingiere metanol, se trata al paciente con etanol intravenoso durante varias horas. El etanol compite con el metanol para ocupar el sitio activo de la enzima, y así se minimizan las moléculas de metanol que entran en la enzima, minimizando la cantidad de formaldehído que se forma. Por lo tanto, se suministra al paciente etanol hasta que el metanol ingerido haya sido eliminado por la orina.

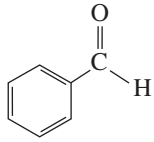
PROBLEMA 14♦

¿Qué producto se formará en la reacción de cada uno de los siguientes alcoholes con HOCl?

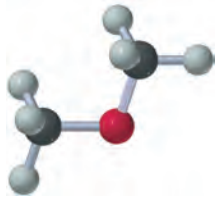
a. 3-pentanol **b.** 2-metil-2-pentanol **c.** 1-pentanol

PROBLEMA 15♦

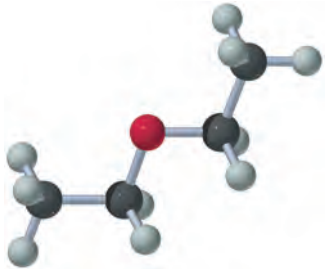
¿Qué alcohol se requerirá para sintetizar cada uno de los siguientes compuestos?

a. $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ **b.**  **c.** $CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$

9.6 NOMENCLATURA DE LOS ÉTERES

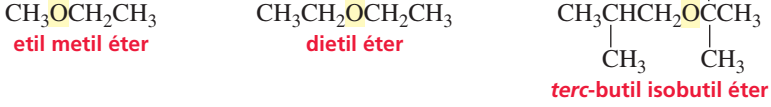


dimetil éter

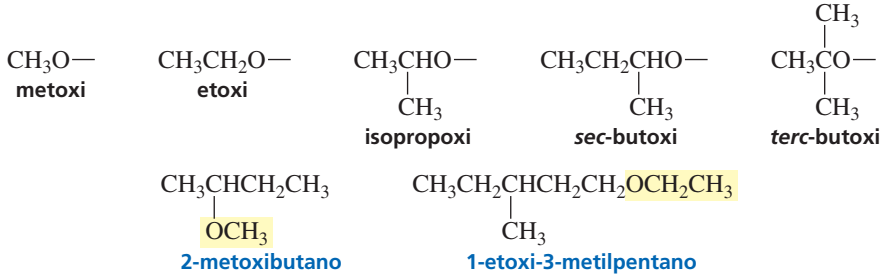


dietil éter

Un **éter** es un compuesto en el que un oxígeno está unido a dos sustituyentes alquilo. El nombre común de los éteres es el nombre de los dos sustituyentes alquilo (en orden alfabético) seguido de la palabra «éter». Los éteres más pequeños se nombran casi siempre con sus nombres comunes.



La nomenclatura IUPAC nombra los éteres como un alcano con un sustituyente RO. En los sustituyentes se cambia la terminación «ilo» del alquilo por «oxi».



PROBLEMA 16♦

a. ¿Cuál es el nombre sistemático de cada éter?

1. $CH_3OCH_2CH_3$ **3.** $CH_3CH_2CH_2CH_2CH(OCH_3)CH_2CH_2CH_3$

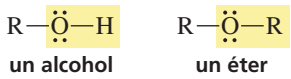
2. $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ **4.** $CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_3$

b. ¿Tienen nombres comunes estos éteres?

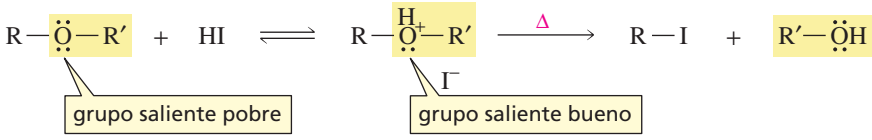
c. ¿Cuáles son sus nombres comunes?

9.7 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA DE ÉTERES

El grupo OR de un éter y el grupo OH de un alcohol tienen casi la misma basicidad, porque los ácidos conjugados de los dos grupos tienen valores similares de pK_a (para el CH_3OH, pK_a = 15,5; y para el H_2O, pK_a = 15,7). Ambos grupos son bases fuertes por lo que ambos son grupos salientes pobres. Por tanto, los éteres, como los alcoholes, necesitan ser activados antes de dar una reacción de sustitución nucleófila.

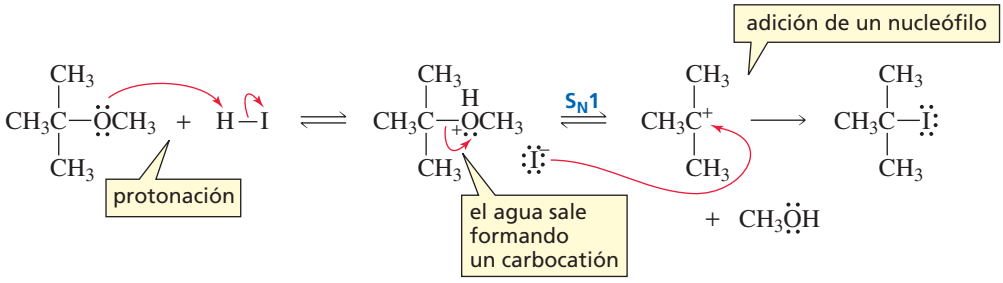


Los éteres, como los alcoholes, pueden ser activados por protonación. Así, los éteres pueden dar reacciones de sustitución nucleófila con HBr o HI. La reacción de los éteres con halogenuros de hidrógeno, como la reacción de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno, es lenta. La mezcla de reacción debe ser calentada para que la reacción ocurra a razonable velocidad.



Lo que sucede *después* de la protonación depende de la estructura del éter. Si la salida del ROH supone la creación de un carbocatión relativamente estable (como un carbocatión terciario) el grupo ROH saldrá y la reacción será una reacción S_N1.

MECANISMO DE LA ROTURA DE ÉTERES: REACCIÓN S_N2

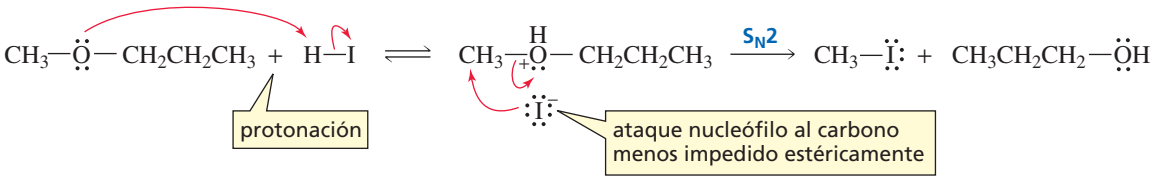


- El ácido protona el oxígeno, convirtiendo el grupo saliente muy básico (RO^-) en un grupo saliente menos básico (ROH).
- El grupo saliente se sale y se forma un carbocatión.
- El ion halogeniuro se combina con el carbocatión.

Los éteres se rompen mediante una reacción S_N1 a menos que la inestabilidad del carbocatión requiera que la rotura sea una reacción S_N2.

Sin embargo, si la partida del grupo ROH crea un carbocatión inestable (como un metilo o un carbocatión primario), el grupo ROH no será capaz de salir. Tiene que ser desplazado por un ion halogeniuro. En otras palabras, se producirá una reacción S_N2.

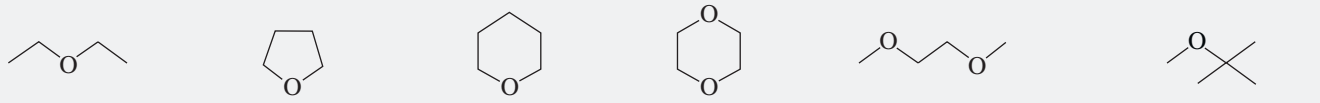
MECANISMO DE LA ROTURA DE ÉTERES: REACCIÓN S_N2



- La protonación convierte al grupo saliente muy básico (RO^-) en un grupo saliente menos básico (ROH).
- El ion halogeniuro ataca al grupo alquilo que esté menos impedido estéricamente.

Como los halogeniuros de hidrógeno son los únicos reactivos que reaccionan con los éteres, los éteres son muy utilizados como disolventes. En la Tabla 9.1 se muestran algunos éteres que son disolventes frecuentes.

Tabla 9.1 Algunos éteres que son frecuentemente usados como disolventes

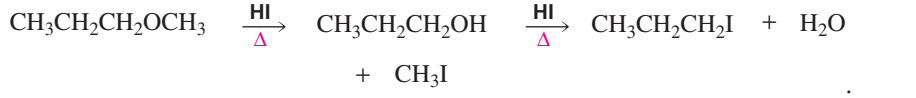


dietil éter «éter»	tetrahidrofurano THF	tetrahidropirano THP	1,4-dioxano	1,2-dimetoxietano DME	*terc*-butil metil éter MTBE

PROBLEMA 17 Resuelto

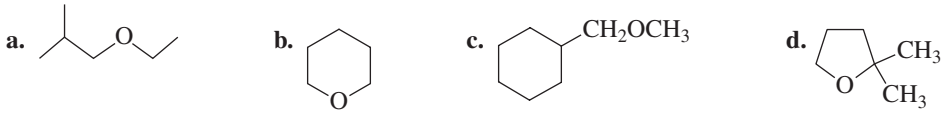
Explique por qué el metil propil éter forma tanto el yoduro de metilo como el yoduro de propilo cuando reacciona con exceso de HI en caliente.

Solución Se ha visto (al principio de esta página) que la reacción S_N2 del metil propil éter con una cantidad estequiométrica de HI, forma yoduro de metilo y alcohol propílico porque el grupo metilo está menos impedido estéricamente que el propilo en el ataque del ion yoduro. Cuando hay un exceso de HI el alcohol producto de la primera reacción puede reaccionar con HI en otra reacción S_N2. Así el producto final son los dos yoduros de alquilo

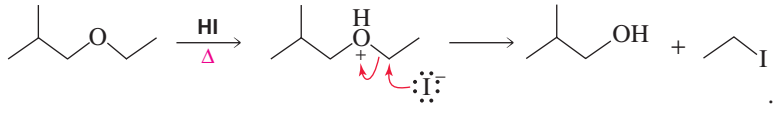


PROBLEMA 18 Resuelto

Dibuje el producto principal de la reacción cuando se calientan los siguientes éteres con una cantidad estequiométrica de HI:



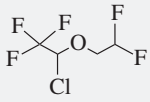
Solución a 18a La reacción tiene lugar por un mecanismo S_N2 porque ninguno de los grupos alquilo formará un carbocatión relativamente estable (los dos serían primarios). El ion yoduro ataca el carbono del grupo etilo porque tiene menos impedimento estérico que el carbono del grupo isobutilo. Por tanto, el producto principal será el yoduro de etilo y el alcohol isobutílico



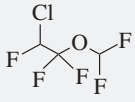
Anestésicos

Como el dietil éter (llamado comúnmente éter) es un relajante muscular de corto efecto, se ha utilizado como *anestésico por inhalación*. Sin embargo, el éter hace su efecto lentamente y tiene un desagradable periodo de recuperación, por lo que con el tiempo, ha sido remplazado por otros anestésicos: isoflurano, enflurano y halotano. Incluso hoy, el dietil éter es utilizado cuando hay escasez de anestesistas con experiencia porque es el anestésico más seguro para ser administrado por una persona con poca experiencia. Los anestésicos interaccionan con las moléculas no polares de la membrana celular, haciendo hincharse a las membranas, lo que interfiere con su permeabilidad.

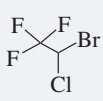
«éter»



isoflurano



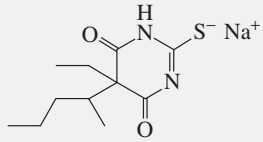
enflurano



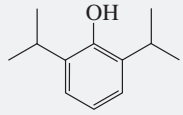
halotano

Amputación de una pierna sin anestesia en 1528.

El pentotal sódico (también llamado tiopental sódico) es un *anestésico intravenoso*. El comienzo de la anestesia y la pérdida de consciencia se producen segundos después de su administración. Hay que tener cuidado cuando se administra pentotal sódico, porque la dosis para una anestesia efectiva es, tan solo, el 75 % de la dosis letal. Debido a su toxicidad, no se puede usar como único anestésico, por lo que generalmente se usa para inducir la anestesia antes de administrar un anestésico por inhalación. El propofol, por el contrario, tiene todas las propiedades del «perfecto anestésico»: se puede administrar como único anestésico por goteo intravenoso, tiene un periodo rápido y placentero de inducción, y tiene un amplio margen de seguridad en manos expertas. La recuperación es también rápida y placentera.



pentotal sódico
tiopental sódico

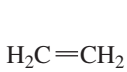


propofol
diprivan

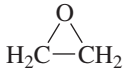
Pintura que recuerda la primera administración de anestesia (éter) durante una cirugía en 1846 en el Hospital General de Massachussetts, realizada por el cirujano John Collins Warren.

9.8 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA DE EPÓXIDOS

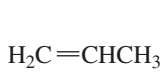
Un **epóxido** es un éter en el que el átomo de oxígeno se incorpora formando un anillo de tres átomos. El nombre común de un epóxido se obtiene combinando las palabras «óxido de» con el nombre del alcano correspondiente, suponiendo que el átomo de oxígeno está donde debería estar un enlace π. El epóxido más simple es el óxido de etileno.



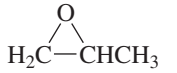
etileno



óxido de etileno

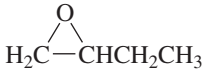


propileno

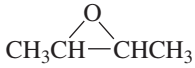


óxido de propileno

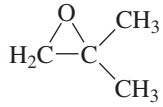
Alternativamente, un epóxido se puede nombrar como un alcano con el prefijo «epóxi» y unos localizadores que identifican los carbonos donde está unido el oxígeno.



1,2-epóxibutano



2,3-epóxibutano



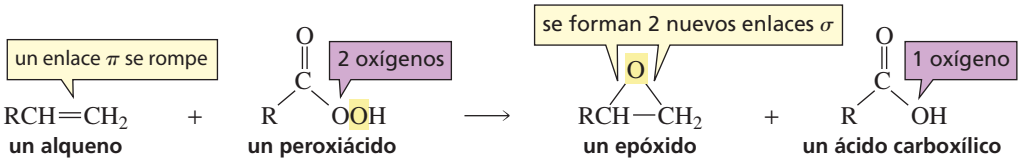
1,2-epóxi-2-metilpropano

PROBLEMA 19♦

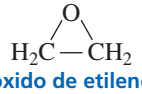
¿Cuál es la estructura de los siguientes compuestos?

a. óxido de ciclohexano **b.** 2,3-epoxi-2-metilpentano

Un epóxido se forma por reacción de un alcano con un *peroxiácido*. Un **peroxiácido** es un ácido carboxílico con un átomo de oxígeno extra. Este es el átomo de oxígeno que se transfiere al alcano para formar el epóxido. La reacción aumenta el número de enlaces C—O en el reactivo. Es por tanto, una reacción de oxidación (Sección 9.5).

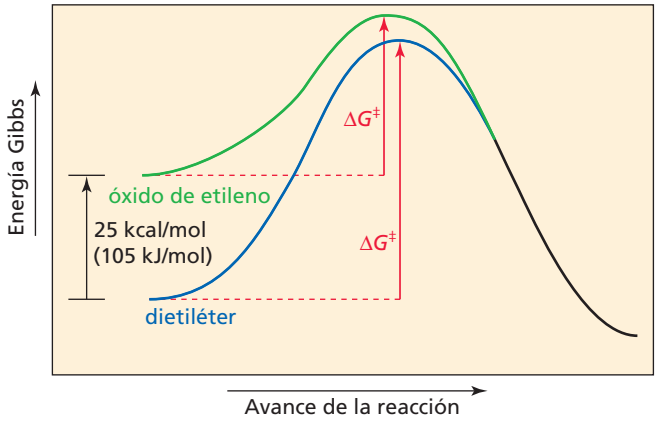


Aunque un epóxido y un éter tienen el mismo grupo saliente, los epóxidos son mucho más reactivos que los éteres en reacciones de sustitución nucleófila porque la tensión del anillo triangular se libera cuando se abre el anillo (Sección 9.2). Los epóxidos, por tanto, dan reacciones de sustitución nucleófila con una gran variedad de nucleófilos.



óxido de etileno

$CH_3CH_2OCH_2CH_3$
dietiléter

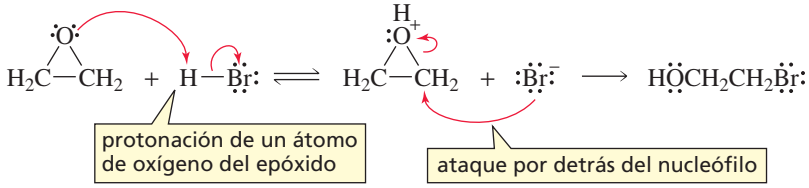


▶ Figura 9.2
Diagrama de un ataque nucleófilo del ion hidróxido sobre el óxido de etileno y sobre el dietil éter. La mayor reactividad del epóxido es el resultado de la tensión del anillo que aumenta la energía Gibbs del epóxido.

Sustitución nucleófila en medio ácido

Los epóxidos, como otros éteres, dan reacciones de sustitución con halogenuros de hidrógeno. El mecanismo de la reacción depende del medio en que se realiza: ácido o básico/neutro. En medio ácido el mecanismo es el siguiente.

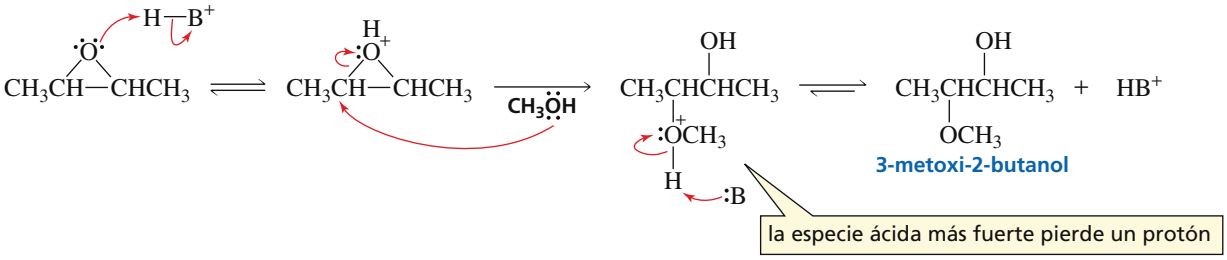
MECANISMO DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA EN MEDIO ÁCIDO



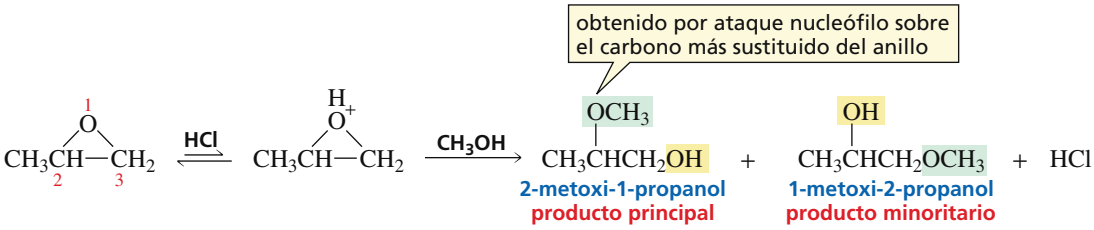
- El ácido protona el oxígeno del epóxido.
- El epóxido protonado sufre un ataque por detrás de un ion halogenuro.

Como los epóxidos son mucho más reactivos que los éteres, la reacción tiene lugar fácilmente a temperatura ambiente, a diferencia de la reacción de un éter con un halogenuro de hidrógeno, que requiere calor.

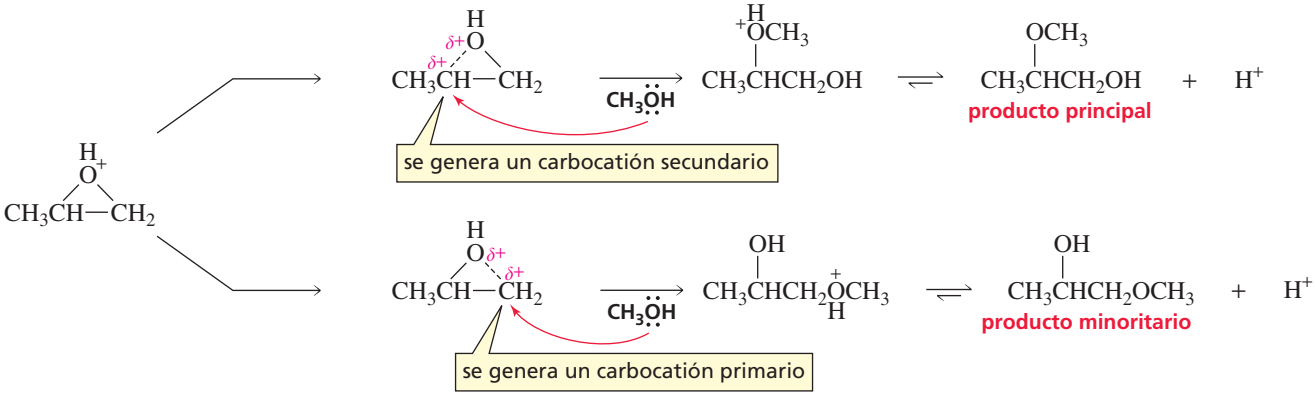
Los epóxidos protonados son tan reactivos que pueden ser abiertos por nucleófilos pobres, tales como el H_2O y los alcoholes. (HB^+ es cualquier ácido en la disolución, y :B es cualquier base.)



Si hay diferentes sustituyentes en los dos carbonos que forman el anillo del epóxido protonado (y el nucleófilo es otro distinto del H_2O), el producto obtenido en el ataque nucleófilo en la posición 2 del anillo será diferente del que se obtenga cuando el nucleófilo ataque la posición 3. El producto principal será el que resulte del ataque nucleófilo al carbono *con más sustituyentes*.



El carbono más sustituido tiene más probabilidades de ser atacado porque, una vez que el epóxido se ha protonado, es tan reactivo que uno de los enlaces C-O empieza a romperse incluso antes que el nucleófilo tenga oportunidad de atacar. Cuando el enlace empieza a romperse, se desarrolla una carga positiva parcial sobre el carbono que pierde sus electrones compartidos con el oxígeno. Por consiguiente, el epóxido protonado se rompe preferentemente en la dirección que ponga la carga parcial sobre el carbono más sustituido, porque el carbono más sustituido es más estable. (Los carbocationes terciarios son más estables que los secundarios, y estos más que los primarios.)

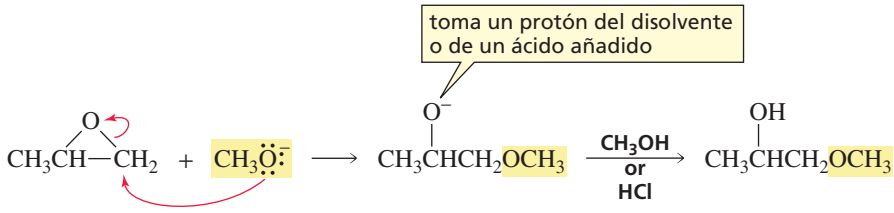


La mejor manera de describir la reacción es decir que ocurre por un camino que es parcialmente S_N1 y parcialmente S_N2. No es una reacción de mecanismo S_N1 puro, porque no llega a formarse un carbocatión intermedio; y no es una reacción de mecanismo S_N2 porque el grupo saliente empieza a salir antes que el compuesto sea atacado por el nucleófilo.

Sustitución nucleófila en medio básico o neutro

Aunque un éter debe ser protonado antes que pueda sufrir una reacción de sustitución nucleófila (Sección 9.7), la tensión del anillo de tres átomos permite al epóxido dar reacciones de sustitución nucleófila sin necesidad de ser protonado (Figura 9.2). Cuando un nucleófilo ataca a un epóxido no protonado, la reacción es una reacción S_N2 pura.

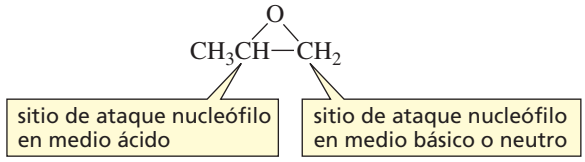
MECANISMO DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA EN MEDIO BÁSICO O NEUTRO



- El enlace C—O no empieza a romperse hasta que el carbono es atacado por el nucleófilo. El nucleófilo atacará con más probabilidad al carbono *menos sustituido* porque está menos impedido estéricamente.
- El ion alcóxido toma un protón del disolvente o de algún ácido presente, cuando la reacción ha terminado.

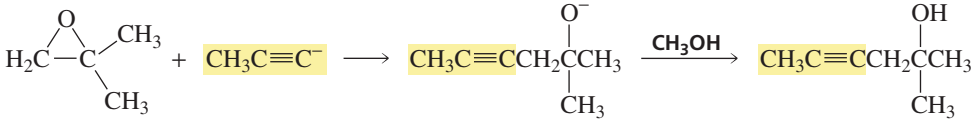
En medio ácido, el nucleófilo ataca preferentemente al carbono más sustituido del anillo.

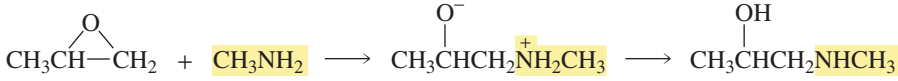
Entonces, el sitio donde ataca el nucleófilo en un epóxido asimétrico en medio básico o neutro (cuando el epóxido *no está* protonado), es diferente del sitio de ataque nucleófilo en medio ácido (cuando el epóxido está protonado).



En medio básico o neutro, el nucleófilo ataca preferentemente al carbono del anillo con menos inpedimento estérico..

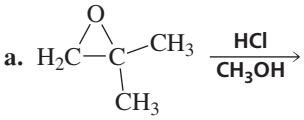
Los epóxidos son reactivos muy útiles porque pueden reaccionar con una gran variedad de nucleófilos, dando lugar a una gran variedad de productos.

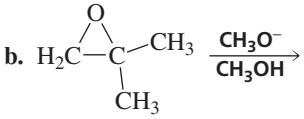


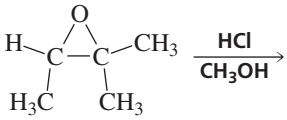


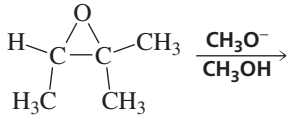
PROBLEMA 20♦

¿Cuál es el producto principal de las siguientes reacciones?

a. 

b. 

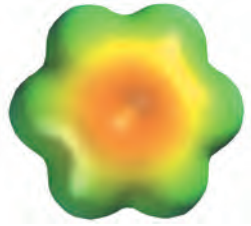
c. 

d. 

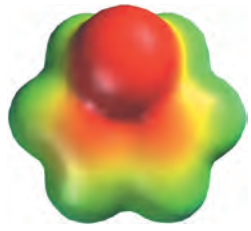
PROBLEMA 21♦

¿Cuál sería la reactividad esperada para un éter cíclico de cinco átomos como el tetrahidrofurano? (Tabla 9.1) ¿sería más similar a la reactividad de un epóxido o a la reactividad de un éter no cíclico?

9.9 UTILIZACIÓN DE LA ESTABILIDAD DEL CARBOCATIÓN PARA DETERMINAR LA CARCINOGENICIDAD DE UN ÓXIDO DE ARENO

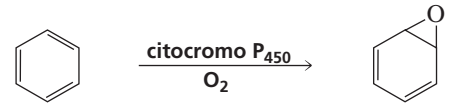


benceno



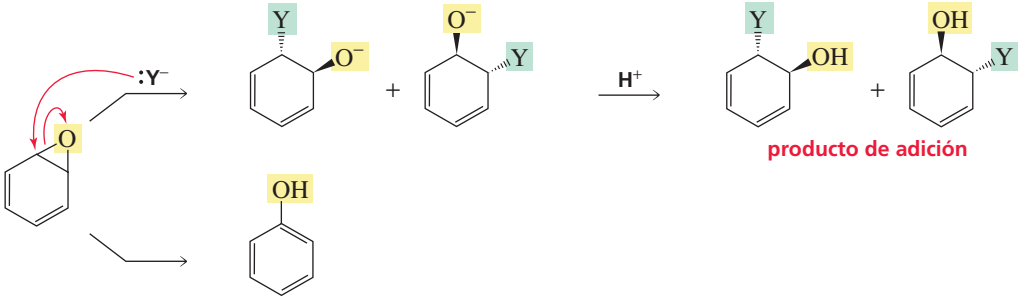
óxido de benceno

Un **óxido de areno** es un compuesto en el cual uno de los «dobles enlaces» de un hidrocarburo aromático (también llamado **areno**) ha sido convertido en un epóxido. La formación de un óxido de areno es el primer paso en el cambio de un compuesto aromático que entra al cuerpo como una sustancia extraña (una droga, humo de cigarrillo o el humo del escape de los automóviles) a un compuesto soluble en agua que eventualmente pueda ser eliminado. La enzima que convierte los arenos en óxidos de areno se llama citocromo P_{450}.



benceno — óxido de benceno, un óxido de areno

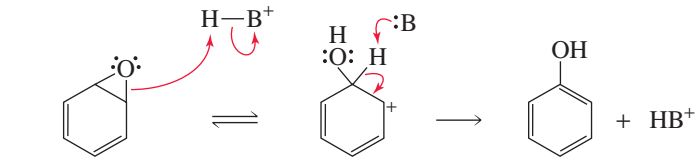
Un óxido de areno puede reaccionar de dos formas. Puede reaccionar como epóxido, siendo atacado por un nucleófilo (Y^-) para formar productos de adición (Sección 9.8). Se obtienen dos productos de adición porque el nucleófilo puede atacar cualquiera de los carbonos del anillo de tres átomos. Alternativamente puede trasponerse a la forma fenol, lo cual otros epóxidos no pueden hacer.

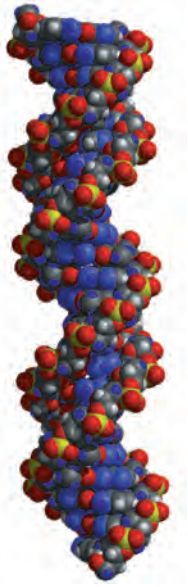


producto de adición

producto de trasposición

Cuando un óxido de areno sufre una transposición, el anillo de tres miembros del epóxido se abre, tomando un protón de cualquier especie de la disolución (HB^+). Una base en la disolución (:B) arranca un protón del carbocatión intermedio; el producto es un fenol.



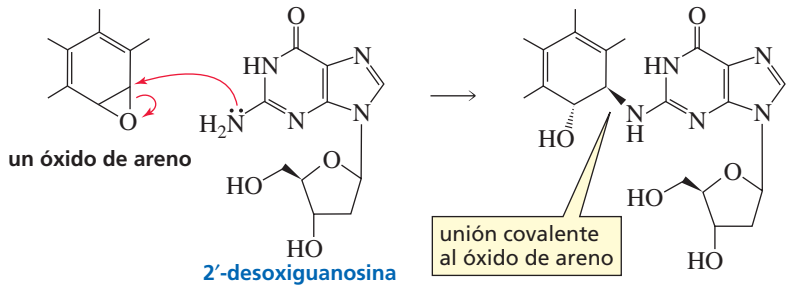


Un segmento de ADN

Como la formación del carbocatión es la etapa determinante de la velocidad de reacción, la velocidad de formación del fenol dependerá de la estabilidad del carbocatión. Cuanto más estable sea el carbocatión, más fácil será la apertura del anillo para formar un producto de transposición.

Algunos hidrocarburos aromáticos son cancerígenos (lo que significa que son compuestos que causan cáncer). Sin embargo las investigaciones han revelado, que los hidrocarburos en sí mismos no son cancerígenos; de hecho, los compuestos cancerígenos son los óxidos de areno, en los que los hidrocarburos se convierten dentro del cuerpo.

¿Cómo producen cáncer los óxidos de areno? Se ha visto que los nucleófilos reaccionan con los epóxidos para formar productos de adición. Un grupo NH_2 nucleófilo de la 2'-desoxiguanosina, un componente del ADN (Sección 21.1), es conocido por reaccionar con ciertos óxidos de areno. Una vez que la molécula de 2'-desoxiguanosina se une covalentemente al óxido de areno la 2'-desoxiguanosina no puede encajar dentro de la doble hélice de ADN. Como resultado el código genético no será transcrito correctamente (Sección 21.7), lo cual puede llevar a mutaciones que causen cáncer. El cáncer aparece cuando las células pierden la habilidad de controlar su crecimiento y reproducción.



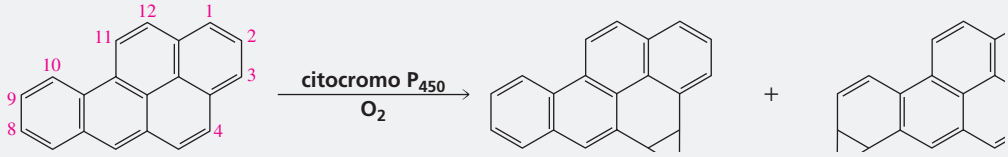
No todos los óxidos de areno son cancerígenos. Que un óxido de areno en particular sea cancerígeno o no, depende de las velocidades relativas de sus dos mecanismos de reacción: transposición y reacción con un nucleófilo. La transposición de los óxidos de areno conduce a fenoles que no son cancerígenos, mientras que la formación de productos de adición por un ataque nucleófilo realizado por el ADN puede llevar a productos cancerígenos. Así, si la velocidad de formación del producto de transposición del óxido de areno es más rápida que la velocidad del ataque nucleófilo por el ADN, entonces el óxido de areno se convertirá en una sustancia inofensiva. Sin embargo si la velocidad del ataque nucleófilo es más rápida que la velocidad de transposición, el óxido de areno probablemente se convertirá en un producto cancerígeno.

Cuanto más estable es el carbocatión formado cuando se abre el anillo epóxido de un óxido de areno, menos probable es que se óxido de areno sea cancerígeno.

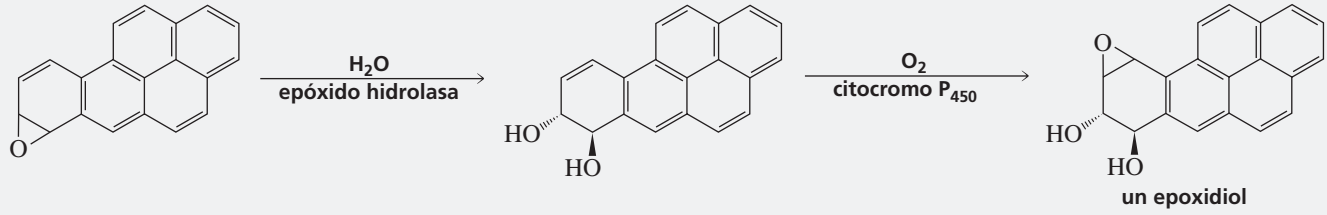
Se ha visto que la etapa limitante de la velocidad de reacción en la transposición de los óxidos de areno es la formación del carbocatión. Por tanto, la velocidad de transposición y el carácter de potencial cancerígeno de un óxido de areno dependerá de la estabilidad del carbocatión. Si el carbocation es relativamente estable, se formará con relativa facilidad, la transposición será rápida y el óxido de areno. probablemente no será cancerígeno. Por otro lado, si el carbocation es relativamente inestable, la transposición será lenta y el óxido de areno será más probable que exista lo suficiente como para ser atacado por nucleófilos, y entonces será cancerígeno. Esto significa que *cuanto más estable es el carbocatión formado cuando se abre el anillo epóxido de un óxido de areno, es menos probable que se óxido de areno sea cancerígeno.*

Benzo[α]pireno y cáncer

El benzo[α]pireno es uno de los arenos más cancerígenos. Se forma siempre que un compuesto orgánico no es completamente quemado. Así por ejemplo, el benzo[α]pireno se encuentra en el humo de los cigarrillos, el humo del escape de los automóviles y la carne asada en brasas de carbón. Muchos óxidos de areno se pueden formar a partir de benzo[α]pireno. Los dos más perjudiciales son el óxido-4,5 y el óxido-7,8.

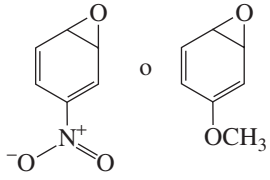


El óxido-4,5 es perjudicial porque forma un carbocatión que no puede ser estabilizado por deslocalización electrónica sin destruir la aromaticidad del anillo bencénico adyacente. Por ello el carbocatión es relativamente inestable y el epóxido no tiende a abrirse hasta que es atacado por un nucleófilo (la ruta cancerígena). El óxido-7,8 es perjudicial porque reacciona con el agua (un nucleófilo) para formar un diol, que posteriormente forma un epoxidiol. El epoxidiol no experimenta transposición (la ruta inocua), porque se abre para formar un carbocatión que es desestabilizado por el efecto inductivo de los grupos OH. Como la formación del carbocatión es lenta, el epoxidiol puede existir el tiempo suficiente para ser atacado por nucleófilos.

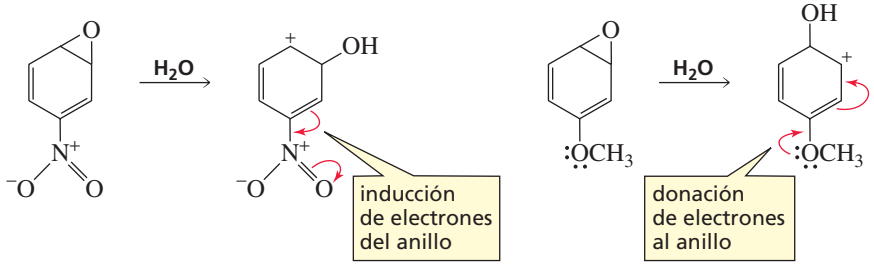


PROBLEMA 22 Resuelto

¿Cuál de los siguientes compuestos es más probable que sea cancerígeno?



Solución Es más probable que el compuesto nitrosustituido sea cancerígeno. El grupo nitro induce electrones del anillo por resonancia, lo que desestabiliza el carbocatión formado cuando se abre el anillo. En contraste, el grupo metoxilo estabiliza al carbocatión donando electrones al anillo por resonancia (Sección 7.9). La formación del carbocatión conduce a un producto inofensivo, por lo que el compuesto nitrosustituido con un carbocatión menos estable (se forma más dificilmente) será menos probable que experimente la transposición a un producto inocuo. Además, la inducción de electrones del grupo nitro incrementa la susceptibilidad del óxido de areno al ataque nucleófilo, que es la ruta cancerígena.

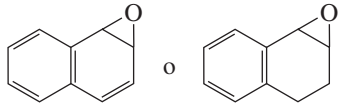


PROBLEMA 23♦

Explique por qué los dos óxidos de areno del problema 22 se abren en direcciones opuestas.

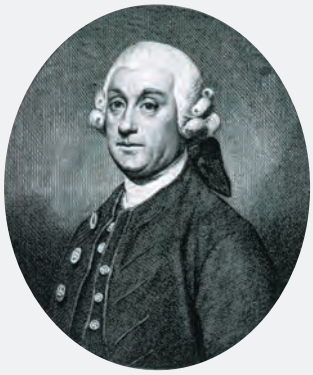
PROBLEMA 24♦

¿Qué compuesto es más probable que sea cancerígeno? (Ayuda: el comentario sobre benzo[α]pireno explica porqué el epóxido-4,5 es perjudicial para la salud).



Los deshollinadores y el cáncer

En 1775, el médico británico Percival Pott se convirtió en la primera persona que identificó los factores ambientales como posibles causas del cáncer. Pott observó que entre los deshollinadores (limpiadores de chimeneas) había una mayor incidencia de cáncer de escroto que en la población masculina en general, y propuso que algo en el hollín de las chimeneas estaba causando cáncer. Hoy en día se sabe que la sustancia que producía el cáncer era el benzo[α]pireno.



Percival Pott

Un deshollinador de la época Victoriana y su asistente, un niño lo suficientemente pequeño para poder pasar por los conductos más estrechos.

9.10 LAS AMINAS NO DAN REACCIONES DE SUSTITUCIÓN O ELIMINACIÓN

A pesar de que las **aminas**, como los halogenuros de alquilo, alcoholes y éteres, poseen un grupo inductor de electrones unido a un carbono sp^3, las aminas no experimentan reacciones de sustitución y eliminación.

La ausencia de reactividad en las aminas para las reacciones de sustitución y eliminación se puede entender comparando la propensión del grupo inductor para comportarse como un grupo saliente respecto a la propensión de otros grupos inductores que están en los compuestos que sí experimentan reacciones de sustitución y eliminación.

Las tendencias relativas sobre el comportamiento de un grupo saliente se pueden determinar comparando los valores de pK_a de sus ácidos conjugados, sabiendo que cuanto más débil sea el ácido, más fuerte será su base conjugada y más pobre será la base como grupo saliente. Los valores pK_a de los ácidos conjugados muestran que los grupos salientes de una amina ($^-NH_2$) son bases tan fuertes que las aminas no pueden experimentar reacciones de sustitución y eliminación. (Se muestra a continuación una comparación utilizando el HF, porque el F está ubicado en el mismo periodo de la Tabla Periódica que el O y N, pero sabiendo que los fluoruros de alquilo tienen el peor grupo saliente de todos los halogenuros de alquilo).

Cuanto más débil es el ácido, más fuerte será su base conjugada.

Cuanto más fuerte es la base, más pobre es como grupo saliente.

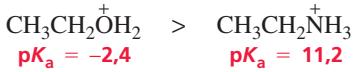
reactividades relativas

más reactivo

RCH_2F	>	RCH_2OH	>	RCH_2OR	>	RCH_2NH_2
HF		H_2O		ROH		NH_3
pK_a = 3,2		pK_a = 15,7		pK_a ~ 16		pK_a = 36

menos reactivo

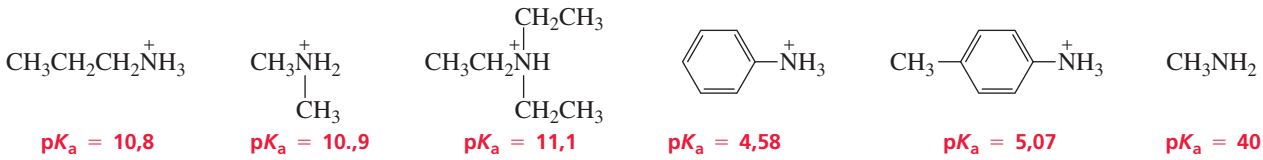
La protonación del grupo amino lo hace un mejor grupo saliente pero no tan bueno como un alcohol protonado, que es casi 14 unidades de pK_a más ácido que una amina protonada.



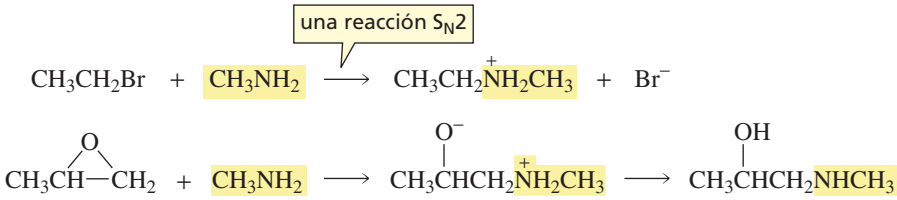
Por lo tanto a diferencia de los alcoholes protonados, las aminas protonadas no pueden experimentar reacciones de sustitución y eliminación.

A pesar de no poder experimentar reacciones de sustitución o eliminación, las aminas son compuestos orgánicos extremadamente importantes. El par de electrones solitarios en el átomo de nitrógeno les permite reaccionar como una base y como un nucleófilo.

Las aminas son las bases orgánicas más frecuentes. Se ha visto que las aminas protonadas tienen valores de pK_a cercanos a 11 y las anilinas protonadas tienen valores de pK_a de aproximadamente 5 (Secciones 2.3 y 7.8). Las aminas neutras tienen valores muy altos de pK_a. Por ejemplo, la metilamina tiene pK_a = 40.



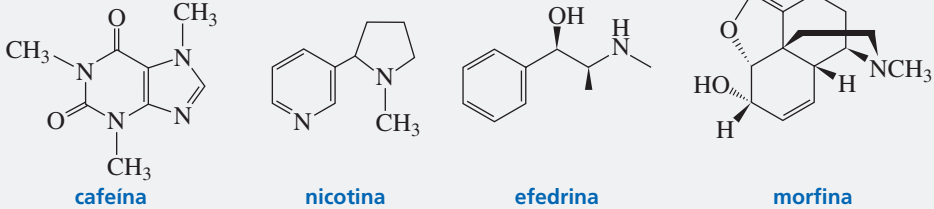
Las aminas reaccionan como nucleófilos en una gran variedad de reacciones. Por ejemplo, se ha visto que reaccionan como nucleófilos con los halogenuros de alquilo y los epóxido en reacciones de tipo S_N2.

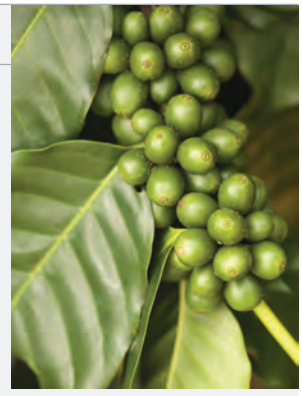


En los capítulos 11 y 12, se verá que las aminas también reaccionan como nucleófilos con una gran variedad de compuestos de carbonilo.

Alcaloides

Los **alcaloides** son aminas que se encuentran en las hojas, cortezas, raíces o semillas de muchas plantas. Ejemplos típicos son la cafeína (que se encuentra en las hojas de té, en los granos de café y en la nueces de cola) y la nicotina (que se encuentran en las hojas de tabaco). La nicotina hace que las células del cerebro liberen dopaminas y endorfinas, compuestos que dan una sensación de placer, lo que la hace adictiva. La efedrina, es un alcaloide broncodilatador que se obtine de *Ephedra sínica,* una planta que se encuentra en China. La morfina es un alcaloide que se obtiene del opio, un fluido lechoso que se obtiene de los exudados de una especie de amapola (página 2).



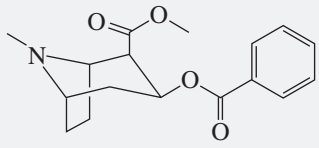


Granos de café.

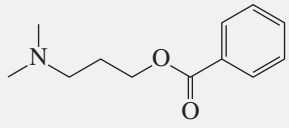
Compuestos líder para el desarrollo de fármacos

Los agentes medicinales utilizados por el hombre desde tiempos remotos son el punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos. Los ingredientes activos fueron aislados de hierbas, bayas, raíces y cortezas utilizados por los hombres y mujeres de la medicina, chamanes y brujos. Los científicos todavía buscan plantas, bayas, flora y fauna que puedan conducir a nuevos compuestos medicinales.

Una vez aislado un fármaco de origen natural y resuelta su estructura, puede servir como prototipo en la búsqueda de otros compuestos biológicamente activos. A este compuesto que sirve de prototipo se le conoce como **compuesto líder** (este compuesto juega un papel primordial en la búsqueda de nuevos fármacos). Los análogos de compuestos líder son sintetizados y probados para determinar si son más efectivos o si poseen menos efectos secundarios que el compuesto líder. Un análogo puede poseer diferentes sustituyentes que el compuesto líder, una cadena ramificada en lugar de una cadena lineal, un grupo funcional diferente, u otras diferencias estructurales. La producción de análogos al cambiar la estructura de un compuesto líder es lo que se conoce como **modificación molecular.** En un ejemplo clásico de modificación molecular, hay varios anestésicos sintéticos desarrollados a partir de la cocaína, un alcaloide obtenido de la hojas de *Erythroxylon coca,* un arbusto nativo del altiplano andino (véase la página 303). La cocaína es un anestésico local muy efectivo, pero produce efectos indeseables en el sistema nervioso central (SNC), que pueden ir desde euforia inicial hasta depresión severa. Al diseccionar paso a paso la molécula de cocaína (quitando el grupo metoxicarbonilo y separando el anillo de siete átomos) los científicos identificaron la parte de la molécula que tiene actividad anestésica local pero que no produce efectos dañinos en el SNC. Este tipo de conocimiento permite mejorar un compuesto líder.

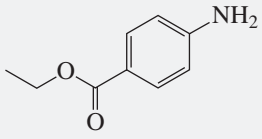


cocaína
compuesto líder

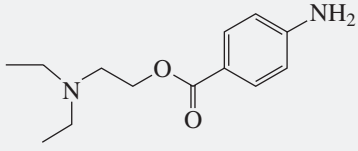


compuesto líder mejorado

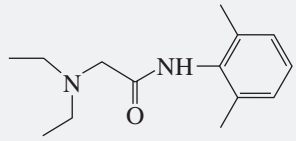
Se sintetizaron cientos de análogos. Algunos anestésicos exitosos que han sido obtenidos por modificación molecular son la Benzocaína (un anestésico tópico), la Novocaína (usada por los dentistas) y la Xilocaína (uno de los anestésicos inyectables más ampliamente utilizados).



Benzocaína®



procaína
Novocaína®



lidocaína
Xilocaína®

9.11 TIOLES, SULFUROS Y SALES DE SULFONIO

Los **tioles** son análogos sulfurados de los alcoholes. A los tioles se les solía llamar mercaptanos porque forman fuertes complejos con los cationes de metales pesados como el arsénico y mercurio, esto es, que capturan mercurio.

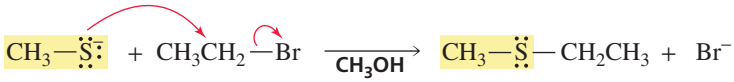
$$\underset{\text{un tiol}}{2\ CH_3CH_2SH} + \underset{\text{ión mercurio}}{Hg^{2+}} \longrightarrow CH_3CH_2S{-}Hg{-}SCH_2CH_3 + 2\ H^+$$

Los tioles reciben su nombre agregando el sufijo *tiol* al nombre del hidrocarburo base. Si hay un segundo grupo funcional en la molécula se le identifica con un sufijo, el grupo SH puede ser indicado por su nombre de sustituyente: *mercapto*. Como otros nombres de sustituyentes este se coloca antes del nombre de la cadena principal del hidrocarburo.

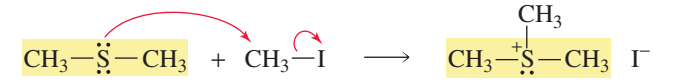
CH_3CH_2SH	$CH_3CH_2CH_2SH$	$CH_3CHCH_2CH_2SH$	$HSCH_2CH_2OH$
		$\vert$	
		CH_3	
etanotiol	1-propanotiol	3-metil-1-butanotiol	2-mercaptoetanol

Debido a que el azufre no es tan electronegativo como el oxígeno, los tioles no son buenos formando enlaces de hidrógeno. Consecuentemente, tienen atracciones intermoleculares más débiles y por lo tanto, tienen puntos de ebullición considerablemente más bajos que los alcoholes (Sección 3.7). Por ejemplo, el punto de ebullición del CH_3CH_2SH es 37°C, mientras que el punto de ebullición del CH_3CH_2OH es 78°C.

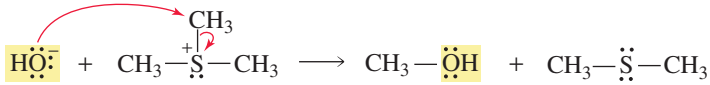
Los átomos de azufre son más grandes que los de oxígeno, por ello, la carga negativa del ion tiolato está distribuida en un volumen más grande que la carga negativa de un ion alcóxido, haciendo que el ion tiolato sea más estable (Sección 2.6). Los tioles, por lo tanto, son ácidos más fuertes ($pK_a \sim 10$) que los alcoholes ($pK_a \sim 15$). Aunque el ion tiolato es una base más débil que el ion alcóxido, al ser el ion tiolato más grande, está peor solvatado, por lo que resulta ser un mejor nucleófilo (Sección 8.12).



Los análogos sulfurados de los éteres se llaman **sulfuros** o **tioéteres**. Los sulfuros reaccionan rápidamente con los halogenuros de alquilo para formar **sales de sulfonio,** mientras que los éteres no reaccionan con los halogenuros de alquilo porque el oxígeno no es tan nucleófila como el azufre y no puede acomodar una carga positiva tan eficientemente como lo hace el átomo de azufre.



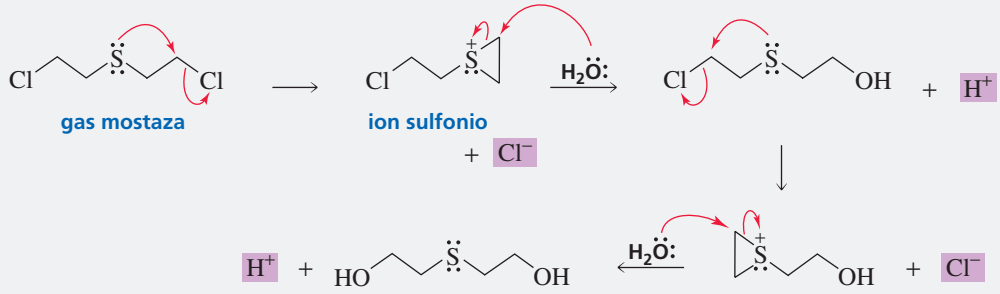
El grupo cargado positivamente de un **ion sulfonio** es un excelente grupo saliente, y por tanto, los iones sulfonio dan rápidamente reacciones de sustitución nucleófila.



Los tioles de bajo peso molecular se caracterizan por sus olores fuertes y picantes, como los de la cebolla, el ajo y mofeta. El gas natural es totalmente inodoro y puede causar explosiones mortales si no se detecta una fuga. Por tanto, se le añade una pequeña cantidad de un tiol al gas natural para darle un olor que permite detectar cualquier fuga.

Gas mostaza: un agente de la guerra química

La guerra química tuvo lugar por primera vez en 1915, cuando Alemania lanzó gas cloro contra las fuerzas británicas y francesas en la batalla de Ypres. Durante el resto de la primera guerra mundial, ambos bandos utilizaron distintos agentes químicos como armas. Uno de los más comunes fue el gas mostaza, un reactivo que produce grandes ampollas en la piel expuesta. El gas mostaza es extremadamente reactivo, porque posee un átomo de azufre altamente nucleófilo que desplaza fácilmente al ion cloruro en una reacción intramolecular de tipo S_N2, formando un ion sulfonio cíclico que reacciona rápidamente con un nucleófilo. El ion sulfonio es particularmente reactivo porque posee un anillo de tres miembros muy tensionado y es un excelente grupo saliente (cargado positivamente).



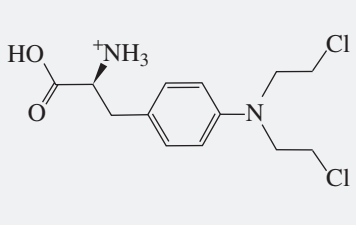
Las ampollas causadas por el gas mostaza se deben a las altas concentraciones locales de HCl producido cuando el gas mostaza se pone en contacto con el agua (o con cualquier otro nucleófilo), sobre la piel o el tejido pulmonar. Las autopsias de los soldados muertos por el gas mostaza de la primera guerra mundial revelaron que tenían extremadamente bajos los contenidos de glóbulos blancos en la sangre así como defectos en el desarrollo de la médula ósea, indicando profundos efectos sobre las células que se dividen rápidamente.

Agentes alquilantes como fármacos contra el cáncer

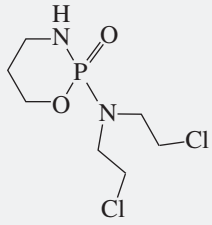
Puesto que el cáncer ha sido caracterizado por el crecimiento descontrolado y la proliferación de células, el descubrimiento de que el gas mostaza afecta a las células que se dividen rápidamente sugirió que este podría ser un efectivo agente antitumoral. Por lo tanto, los químicos empezaron a investigar análogos menos reactivos que el gas mostaza que pudieran ser utilizados en quimioterapia; esto es, el uso de sustancias químicas en el tratamiento del cáncer.

Debido a que el gas mostaza forma un anillo de tres átomos que puede reaccionar rápidamente con nucleófilos, se pensó que su reactividad clínica podía deberse a su habilidad para alquilar grupos sobre la superficie del ADN. La alquilación del ADN puede destruirlo, lo cual quiere decir que las células tumorales que se reproducen rápidamente, serán eliminadas. Desafortunadamente, los compuestos utilizados en la quimioterapia también pueden matar las células normales. Esta es la razón por la cual hay muchos efectos secundarios tales como náuseas y pérdida de cabello, que se asocian con la quimioterapia contra el cáncer. El reto para los químicos es encontrar fármacos que destruyan únicamente las células cancerosas.

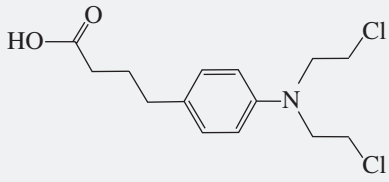
Los fármacos contra el cáncer que se muestran a continuación son agentes biológicos alquilantes (añaden un grupo alquilo a un nucleófilo, en condiciones fisiológicas).



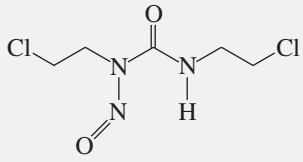
melfalán



ciclofosfamida



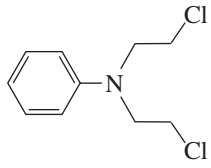
clorambucil

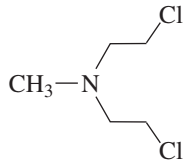


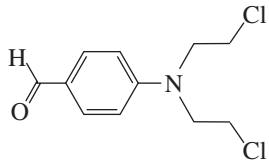
carmustina

PROBLEMA 25♦

Las siguientes tres mostazas nitrogenadas se han estudiado para posibles usos clínicos. En la actualidad una de ella es utilizada clínicamente, otra es muy poco reactiva, y otra es demasiado insoluble en agua para ser inyectada vía intravenosa, ¿cuál es cuál? (Ayuda: dibuje las estructuras de resonancia).

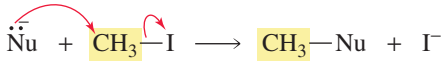






9.12 AGENTES METILANTES UTILIZADOS EN QUÍMICA Y LOS UTILIZADOS POR LAS CÉLULAS

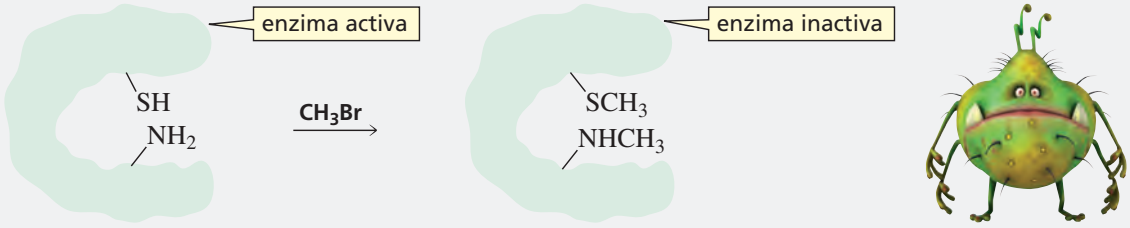
Si un químico orgánico quisiera colocar un grupo metilo sobre un nucleófilo, probablemente utilizaría el yoduro de metilo como agente metilante. De los halogenuros de metilo, el yoduro de metilo es el que posee el mejor grupo saliente debido a que el I^- es la base más débil de los iones halogenuro. La reacción sería una simple reacción S_N2.



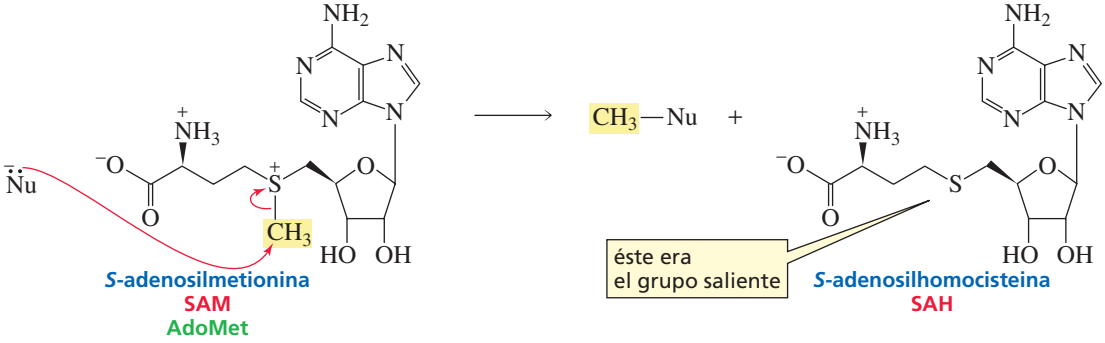
Los halogenuros de metilo, sin embargo, no están disponibles en las células. Como los halogenuros de alquilo son apenas solubles en agua, no se encuentran en los ambientes predominantemente acuosos de los sistemas biológicos. En su lugar las células utilizan como agente metilante, *S*-adenosilmetionina (SAM; llamada AdoMet), un compuesto soluble en agua. (En la Sección 18.13 se verá un agente metilante biológico menos frecuente).

Erradicación de termitas

Los halogenuros de alquilo pueden ser muy tóxicos para los organismos biológicos. Por ejemplo, el bromometano se utiliza para matar termitas y otras plagas. El bromometano actúa metilando los grupos NH_2 y SH de las enzimas, por lo tanto destruye su capacidad para catalizar reacciones biológicas. Desafortunadamente, el bromometano se ha demostrado que es uno de los gases que dañan la capa de ozono (Sección 14.8), así que su producción ha sido prohibida recientemente en los países desarrollados y los países en vías de desarrollo deberán prohibir su uso para el año 2015.



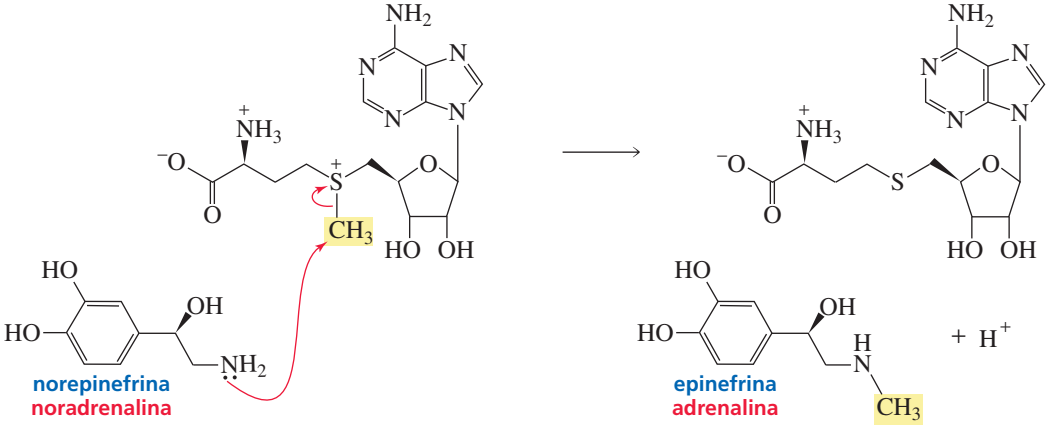
Aunque el SAM es mucho más grande y una molécula mucho más complicada que el yoduro de metilo, las dos realizan la misma función: transferir un grupo metilo a un nucleófilo. Es necesario recordar que las moléculas biológicas son normalmente más complejas que las moléculas que se utilizan en química debido a la necesidad de realizar el reconocimiento molecular (Sección 5.11).



Obsérvese que el grupo metilo de la SAM está unido a un azufre cargado positivamente, que puede aceptar fácilmente los electrones dejados por el grupo metilo cuando es transferido. En otras palabras, el grupo metilo está unido a un grupo saliente muy bueno, permitiendo la metilación biológica que tiene lugar a una velocidad razonable.

Un ejemplo específico de reacciones de metilación biológica que utiliza SAM, es la conversión de noradrenalina (norepinefrina) en adrenalina (epinefrina). La reacción utiliza SAM para aportar un grupo metilo. La noradrenalina y la adrenalina son hormonas que estimulan la degradación del glicógeno (la fuente primaria de energía en el cuerpo). Es posible sentir una «subida de adrenalina» cuando alguien se prepara para un nuevo reto. La adrenalina es aproximadamente seis veces más potente que la noradrenalina. Esta reacción de metilación, es por tanto, muy importante fisiológicamente.

Experimentando una subida de adrenalina



S-Adenosilmetionina: un antidepresivo natural

La *S*-adenosilmetionina se ha vendido en muchos establecimientos de alimentos naturales y farmacias comercializada bajo el nombre de SAMe como un tratamiento para la depresión y la artritis. Aunque SAMe ha sido utilizada clínicamente en Europa durante más de dos décadas, no ha sido evaluada con el rigor requerido en los Estados Unidos y por lo tanto no ha sido aprobada por la FDA. Sin embargo, SAMe se puede vender porque la FDA no prohíbe la venta de la mayoría de sustancias de origen natural, siempre y cuando quien las comercialice no lo haga alegando propiedades terapéuticas.

Se ha encontrado también que SAMe es efectiva en el tratamiento de enfermedades del hígado tales como las causadas por el alcohol y el virus de la hepatitis C. La atenuación de los daños en el hígado es acompañada por un incremento de la concentración de glutatión en el hígado. El glutatión es un importante antioxidante biológico (Sección 17.8). La SAM es necesaria para la biosíntesis de la cisteína, uno de los 20 aminoácidos más comunes en la naturaleza (Sección 17.1) que a su vez, es necesario para la biosíntesis del glutatión.

9.13 RESUMEN DE LAS REACCIONES DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS

Se ha visto que las familias de compuestos orgánicos se pueden poner en uno de los cuatro grupos y que todos los miembros de un mismo grupo reaccionan de manera similar. Ahora que se ha terminado de estudiar las familias del grupo III, se hará una revisión de los grupos:

I

R—CH=CH—R
un alqueno

R—C≡C—R
un alquino

RCH=CH—CH=CHR
un dieno

Estos son nucleófilos.

Experimentan reacciones de adición electrófila.

II

El benceno es un nucleófilo.

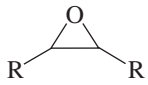
Experimenta reacciones de sustitución electrófila aromática.

III

R—X (X = F, Cl, Br, I)
un halogenuro de alquilo

R—OH
un alcohol

R—OR
un éter

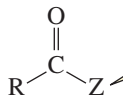


un epóxido

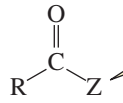
Estos son electrófilos.

Experimentan reacciones de sustitución y/o eliminación.

IV



Z = un átomo más electronegativo que el C



Z = C o H

Todas las familias en el grupo III son *electrófilos* debido a una carga parcial positiva sobre el carbono unido a un grupo saliente que induce electrones. Como resultado las familias de este grupo reaccionan con *nucleófilos*. Los nucleófilos pueden atacar el carbono en el cual está unido el grupo inductor de electrones y sustituirlo, o bien pueden remover un hidrógeno de un carbono contiguo y eliminar el grupo inductor de electrones formando un alqueno. Así, las familias en el grupo III experimentan reacciones de sustitución y/o eliminación nucleofílica.

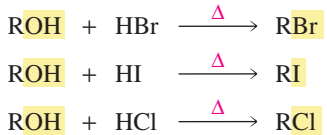
- Los halogenuros de alquilo son excelentes grupos salientes. Así ellos experimentan reacciones de sustitución y/o eliminación con facilidad.
- Los alcoholes y los éteres son grupos salientes pobres, por ello deben ser activados antes de experimentar reacciones de sustitución y/o eliminación nucleófila.
- Los epóxidos son más reactivos que los éteres no cíclicos debido a la tensión de anillo que presenta su anillo de tres átomos. Así, experimentan rápidamente reacciones de sustitución, tanto si se activan como si no, por protonación.

CONCEPTOS A RECORDAR

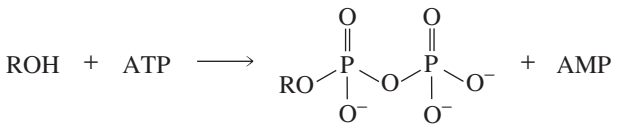
- Los grupos salientes de los **alcoholes** y los **éteres** son bases más fuertes que los iones halogenuro, por lo que los alcoholes y los éteres deben ser «activados» antes de dar una reacción de sustitución o de eliminación.
- Los alcoholes y los éteres pueden ser activados por protonación.
- Las células utilizan ATP para activar los alcoholes
- Los **epóxidos** no tienen que ser activados, porque la tensión de su anillo incrementa su reactividad.
- Los alcoholes primarios, secundarios y terciarios, experimentan reacciones de sustitución nucleófila con HI, HBr y HCl, para formar halogenuros de alquilo. Estas son reacciones S_N1 en el caso de los alcoholes secundarios y terciarios, y S_N2 en el caso de los alcoholes primarios.
- Un alcohol experimenta **deshidratación** (eliminación de una molécula de agua), cuando se calienta en presencia de un ácido.
- La deshidratación es una reacción de tipo E1 en el caso de alcoholes secundarios y terciarios, y de tipo E2 en el caso de alcoholes primarios.
- Los alcoholes terciarios se deshidratan con mucha facilidad y los alcoholes primarios lo hacen con mucha dificultad.
- El producto principal de la deshidratación de un alcohol es el alqueno más estable.
- Si el alqueno tiene estereoisómeros, el producto mayoritario será el estereoisómero que tenga los grupos más grandes en lados opuestos del doble enlace,.
- El ácido crómico oxida los alcoholes primarios a ácidos carboxílicos y los alcoholes secundarios a cetonas.
- El ácido hipocloroso oxida los alcoholes primarios a aldehídos y los secundarios a cetonas.
- Los éteres pueden experimentar reacciones de sustitución nucleófila con HBr ó HI y calor. Si al marchar el grupo saliente, se crea un carbocatión relativamente estable, la reacción transcurrirá por vía S_N1, de otra manera ocurrirá una reacción de tipo S_N2.
- Los **epóxidos** experimentan reacciones de sustitución nucleófila. En medio ácido, el ataque nucleófilo ocurre sobre el carbono del anillo más sustituido; en medio básico o neutro, el ataque nucleófilo ocurre sobre el carbono menos impedido estéricamente.
- Los hidrocarburos aromáticos (**arenos**) se oxidan a **óxidos de areno,** los cuales experimentan trasposiciones para formar fenoles o sufren ataques nucleófilos para formar productos de adición.
- Cuanto más estable sea el carbocatión formado durante una transposición, menos probable será que el óxido de areno resultante sea cancerígeno.
- Las aminas no pueden experimentar reacciones de sustitución o eliminación debido a que sus grupos salientes son bases muy fuertes.
- Los **tioles** son análogos sulfurados de los alcoholes. Son ácidos más fuertes que los alcoholes y tienen puntos de ebullición más bajos.
- Los iones tiolato son bases más débiles y mejores nucleófilos que los iones alcóxido.
- Los **tioéteres** reaccionan con los halogenuros de alquilo para formar **iones sulfonio**, que son excelentes grupos salientes, por lo que experimentan reacciones de sustitución con facilidad.

RESUMEN DE REACCIONES

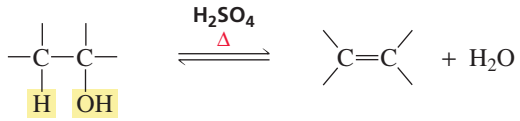
1. Conversión de un *alcohol* en *un halogenuro de alquilo* (Sección 9.2). El mecanismo se muestra en la página 307.



2. Las células activan los alcoholes haciéndolos reaccionar con ATP (Sección 9.3). El mecanismo se muestra en la página 309.

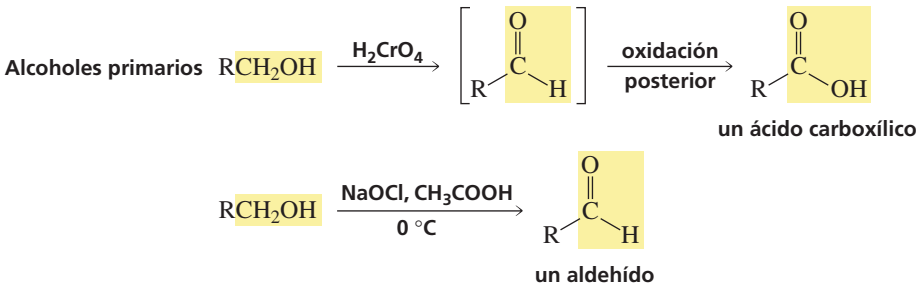


3. Reacciones de eliminación de alcoholes: deshidratación (Sección 9.4). Los mecanismos se muestran en las páginas 311 y 312.

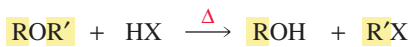


velocidad relativa: terciario > secundario > primario

4. Oxidación de alcoholes (Sección 9.5). El mecanismo para la oxidación por HClO se muestra en la página 314.

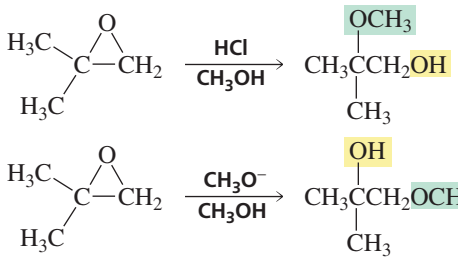


5. Reacciones de sustitución nucleófila de éteres (Sección 9.7). Los mecanismos se muestran en las páginas 317 y 318.



HX = HBr o HI

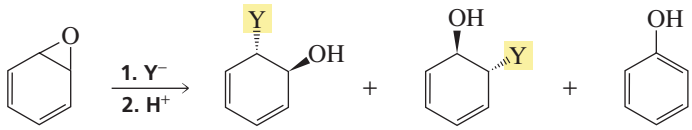
6. Reacciones de sustitución nucleófila de *epóxidos* (Sección 9.8). Los mecanismos se muestran en las páginas 320 y 322.



en medio ácido, el nucleófilo ataca el carbono más sustituido en el anillo

en medio básico o neutro, el nucleófilo ataca el carbono del anillo que esté menos impedido estéricamente

7. Reacciones de ó*xidos de areno*: apertura del anillo y transposición (Sección 9.9). Los mecanismos se muestran en la página 324.



8. Reacciones de tioles, sulfuros y iones sulfonio (Sección 9.11). Los mecanismos se muestran en las páginas 328 y 329.

$$RS^- + R'\text{—}Br \longrightarrow RSR' + Br^-$$

$$R\text{—}S\text{—}R + R'I \longrightarrow R\text{—}\overset{\overset{R'}{|}}{\underset{+}{S}}\text{—}R + I^-$$

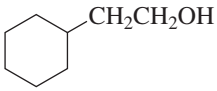
$$R\text{—}\overset{\overset{R}{|}}{\underset{+}{S}}\text{—}R + Y^- \longrightarrow RY + R\text{—}S\text{—}R$$

PROBLEMAS

26. Dibuje la estructura del producto de las siguientes reacciones:

a. $CH_3CH_2CH(O)\text{—}C(CH_3)_2 + CH_3OH \xrightarrow{H^+}$

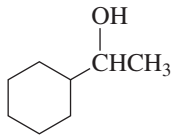
b. $CH_3CH(CH_3)CH_2OCH_3 + HI \xrightarrow{\Delta}$

c. 

$\xrightarrow[\text{CH}_3\text{COOH, 0 °C}]{\text{NaOCl}}$

d. $CH_3CH_2CH(O)\text{—}C(CH_3)_2 + CH_3OH \xrightarrow{CH_3O^-}$

e. $CH_3CH(CH_3)\text{—}C(CH_3)(OH)CH_3 \xrightarrow[\Delta]{H_2SO_4}$

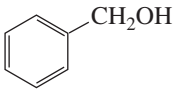
f. 

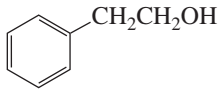
$\xrightarrow[\text{CH}_3\text{COOH, 0 °C}]{\text{NaOCl}}$

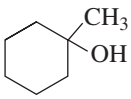
27. ¿Cuál es el nombre sistemático y el nombre común de los siguientes éteres?

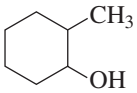
a. $CH_3CH(CH_3)OCH_2CH_2CH_3$ **b.** $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ **c.** $CH_3CH_2CH(CH_3)OCH_3$ **d.** $CH_3CH(CH_3)OCH(CH_3)CH_3$

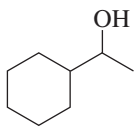
28. En las siguientes parejas de alcoholes, indique ¿qué miembro de cada pareja experimentará una reacción de eliminación más rápida cuando se calienta en presencia de H_2SO_4?

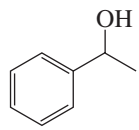
a. 

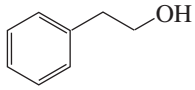
o 

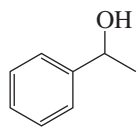
b. 

o 

c. 

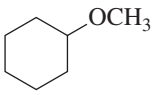
o 

d. 

o 

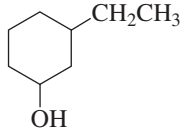
29. ¿Cuál es el nombre de los siguientes compuestos?

a. $CH_3CH_2CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)OCH_2CH_3$

b. 

c. $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$

d. $CH_3CH(CH_3)OCH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$

e. 

f. $CH_3CH(CH_3)OCH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$

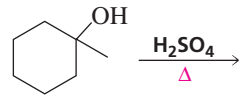
30. Dibuje las estructuras de cada uno de los siguientes compuestos:

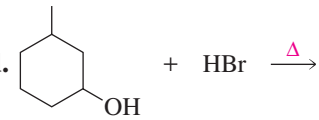
a. isopropil éter **b.** alil vinil éter **c.** *sec*-butil isobutil éter **d.** bencil fenil éter

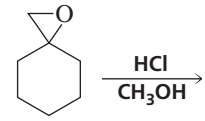
31. Dibuje el (los) producto(s) principal(es) de cada una de las siguientes reacciones:

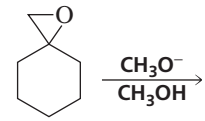
a. $CH_3C(CH_3)_2OCH_2CH_3 + HBr \xrightarrow{\Delta}$

b. $CH_3CH(CH_3)CH_2OCH_3 + HI \xrightarrow{\Delta}$

c. 

d. 

e. 

f. 

32. ¿Cuál es el producto principal en la reacción del 1,2-epoxibutano con cada uno de los siguientes reactivos?

a. 0,1 M HCl **b.** CH_3OH/HCl **c.** 0,1 M NaOH **d.** CH_3OH/CH_3O^-

33. Dibuje las estructuras de los siguientes compuestos:

a. *trans*-4-metilciclohexanol **b.** 3-etoxi-1-propanol

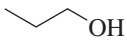
34. Indique el nombre del producto que se formará al reaccionar HClO con cada uno de los siguientes compuestos:

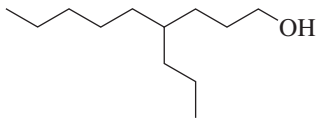
a. 3-metil-2-pentanol **b.** butanol **c.** 2-metilciclohexanol

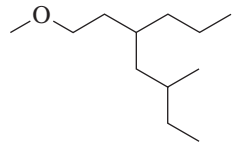
35. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

$$CH_3CH(Cl)CH(O)CH_2 + CH_3O^- \xrightarrow{CH_3OH} CH_3CH(O)CHCH_2OCH_3 + Cl^-$$

36. ¿Cuál es el nombre de los siguientes compuestos?

a. 

b. 

c. 

37. Cuando el éter etílico se calienta con un exceso de HI durante varias horas, el único producto orgánico que se obtiene es el yoduro de etilo. Explique ¿por qué en esta reacción no se obtiene alcohol etílico?

38. El óxido de etileno reacciona rápidamente con el OH^- debido a la tensión del anillo de tres átomos.¿Por qué el ciclopropano, un compuesto que posee una tensión similar en su anillo, no reacciona con el OH^-?

39. Proponga un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones

a. $HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\Delta]{H^+}$

$+ H_2O$

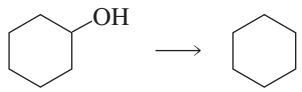
b.

$\xrightarrow[\Delta]{\text{HBr en exceso}} BrCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br + H_2O$

40. Si los siguientes éteres fueran sintetizados a partir de alcoholes ¿Cuál de ellos se obtendría con mejor rendimiento?

$CH_3OCH_2CH_2CH_3$ $CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_3$ $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ $CH_3OC(CH_3)_2CH_3$

41. Desarrolle cada una de las siguientes síntesis utilizando el material de partida mostrado y los reactivos necesarios.

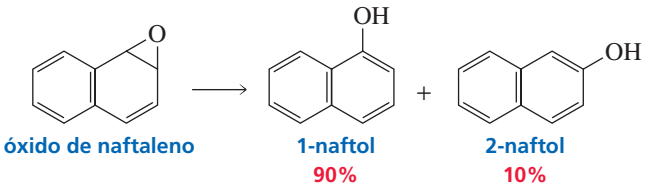
a. 

b. $CH_3CH_2CH_2CH_2Br \longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$

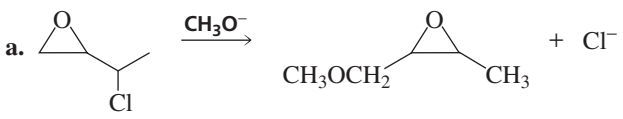
42. Explique ¿por qué (*S*)-2-butanol forma una mezcla racémica cuando se calienta en presencia de ácido sulfúrico?

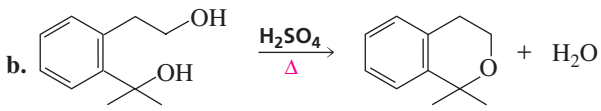
43. El trietilenglicol es uno de los productos que se obtiene de la reacción entre el óxido de etileno y el ión hidróxido. Proponga un mecanismo para su formación.

44. Explique por qué se obtiene más 1-naftol que 2-naftol en la transposición del óxido de naftaleno

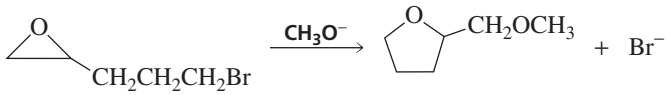


45. Proponga un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:

a. 

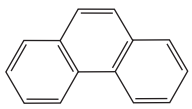
b. 

46. a. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



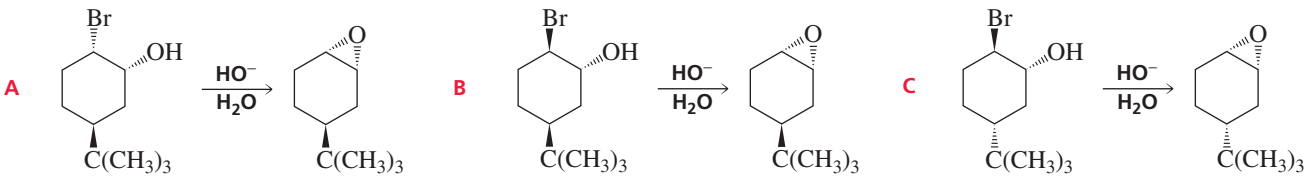
b. También se forma una pequeña cantidad de un producto con un anillo de seis átomos. Dibuje la estructura de este producto.
c. ¿Por qué se obtiene un rendimiento tan bajo en este producto que posee un anillo de seis átomos?

47. A partir del fenantreno se pueden obtener 3 óxidos de areno.



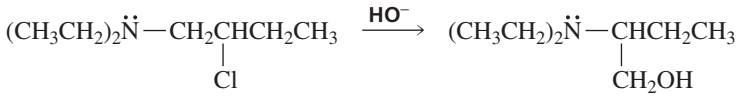
a. Dibuje las estructuras de los tres óxidos del fenantreno.
b. ¿Qué fenoles se pueden obtener a partir de cada óxido del fenantreno?
c. Si un óxido de fenantreno puede conducir a la formación de más de un fenol ¿Qué el fenol se obtendrá con mayor rendimiento?
d. ¿Cuál de los tres óxidos de fenantreno es más probable que sea cancerígeno?

48. ¿Cuál de las siguientes reacciones transcurre más rápidamente?¿por qué?

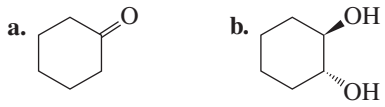


49. La siguiente reacción ocurre varias veces más rápido que la reacción del 2-clorobutano y el ión HO^-?

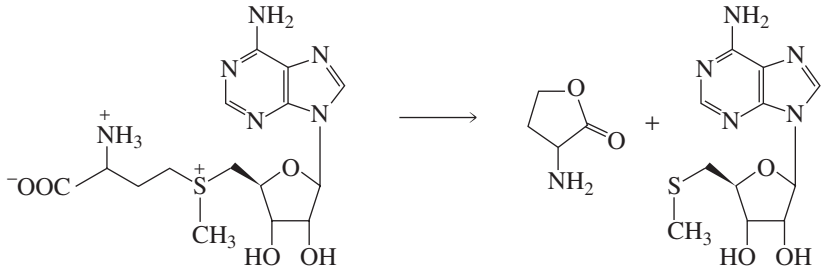
a. Explique por qué este incremento de la velocidad de reacción.
b. Explique por qué el grupo OH en el producto no está unido al carbono que originalmente estaba enlazado al grupo Cl en el reactivo.



50. Muestre como cada uno de los siguientes compuestos podría ser preparado a partir de bromociclohexano.



51. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



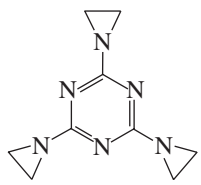
52. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

53. Explique por qué el 2-buteno es el producto principal de la deshidratación catalizada por ácido del 1-butanol.

54. ¿Qué alquenos se obtendrán de la deshidratación del 1-hexanol, catalizada por ácido?

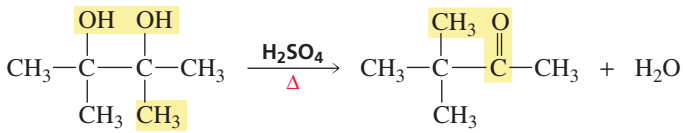
55. La trietilenmelamina (TEM), es un agente antitumoral. Su actividad se basa en su capacidad para entrecruzar el ADN.

a. Explique por qué solo puede utilizarse en un medio ligeramente ácido.
b. Explique por qué esta sustancia puede entrecruzar al ADN



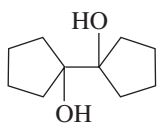
Trietilenmelamina (TEM)

56. Cuando un diol que tiene los grupos OH en carbonos contiguos, tiene lugar una transposición llamada *transposición pinacol*. Proponga un mecanismo para esta reacción.



57. ¿Qué producto se obtiene cuando el 2-metil-1,2-propanodiol se calenta en medio ácido?

58. ¿Qué producto se obtiene cuando el siguiente diol se calienta en medio ácido?



10 Determinación de la estructura de compuestos orgánicos

Los colores rojo, púrpura y azul de muchas flores, frutas y vegetales se deben a una clase de compuestos llamados antocianinas. (véase la página 363)

La determinación de estructuras de compuestos orgánicos es una parte importante de la química orgánica. Siempre que se sintetiza un compuesto, hay que confirmar su estructura. Por ejemplo se ha dicho que una adición de agua catalizada por ácido a un alquino, forma una cetona (Sección 6.13), ¿pero cómo se determinó que el producto de dicha reacción era en realidad una cetona? Los científicos buscan por el mundo nuevos compuestos con actividad fisiológica. Si se encuentra un compuesto prometedor, hay que determinar su estructura, ya que sin conocer su estructura, no se pueden diseñar rutas para sintetizar el compuesto ni realizar estudios para conocer su comportamiento fisiológico.

Antes de determinar la estructura de un compuesto, el compuesto debe aislarse. Por ejemplo, el producto de una reacción llevada a cabo en un laboratorio debe ser primeramente aislado del disolvente usado en la reacción, de los reactivos iniciales que han quedado sin reaccionar y de cualquier producto secundario que pudiera haberse formado. Un compuesto que se encuentra en la naturaleza debe ser aislado del organismo que lo produce.

El aislamiento de productos y la resolución de sus estructuras suelen ser tareas desafiantes. En el pasado, las únicas herramientas de las que se disponía para aislar productos eran la destilación (para líquidos) y sublimación o recristalización fraccionada (para sólidos). Hoy en día, una gran variedad de técnicas cromatográficas que permiten separar los compuestos con relativa facilidad.

Hay más problemas adicionales de espectroscopía en el ***Study Guide and Solutions Manual***.

Al mismo tiempo, la determinación de la estructura de un compuesto orgánico requiere la determinación de su fórmula molecular por análisis elemental, la determinación de sus propiedades físicas (sus puntos de fusión y ebullición, entre otras) y la realización de pruebas químicas sencillas para identificar la presencia (o ausencia) de ciertos grupos funcionales.

Desafortunadamente, esos sencillos procedimientos no eran suficientes para identificar moléculas con estructuras más complejas, y como se precisaba disponer de cantidades relativamente grandes del compuesto de interés para poder realizar todas estas pruebas, convirtieron estos procedimientos en inviables para el análisis de compuestos que eran difíciles de obtener en grandes cantidades.

Hoy en día, existen diferentes técnicas de análisis instrumental que se utilizan para identificar los compuestos orgánicos. Estas técnicas pueden realizarse rápidamente con pequeñas cantidades de compuesto y a la vez ofrecen mucha más información sobre la estructura de dichas sustancias que las pruebas químicas tradicionales.

- **Espectrometría de masas**: permite determinar la *masa molecular* y la *fórmula molecular* de un compuesto, así como algunas de sus *características estructurales*.
- **Espectroscopia infraroja (IR)**: indica los tipos de *grupos funcionales* que tiene el compuesto.
- **Espectroscopia ultravioleta/visible (UV/Vis)**: aporta información sobre compuestos orgánicos con dobles enlaces conjugados.
- **Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)**: aporta información sobre el entramado carbono-hidrógeno de un compuesto orgánico.

Algunas veces se requiere más de una técnica para reducir la estructura del compuesto. En este capítulo se encontrarán varios problemas que requieren de la utilización de más de una de estas técnicas al mismo tiempo.

A medida que se discuten las técnicas instrumentales, se hará referencia a diferentes clases de compuestos orgánicos, que están enumeradas en el interior de la portada para facilitar su localización.

10.1 ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Uno de los más valiosos usos de la espectrometría de masas es que permite conocer la masa molecular y la fórmula molecular de un compuesto. Además, se verá más adelante que es posible conocer también algunos otros detalles de la estructura del compuesto.

En la espectrometría de masas, se introduce una pequeña cantidad del compuesto en un instrumento llamado espectrómetro de masas, en donde es vaporizado y luego bombardeado con un haz de electrones de alta energía. Cuando el haz de electrones incide sobre la molécula, arranca un electrón produciendo un **ion molecular**. El ion molecular es un **catión radical**, una especie con carga positiva y un electrón desapareado.

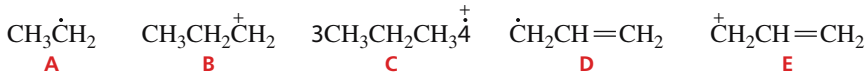
El bombardeo de electrones inyecta mucha energía cinética en los iones moleculares, los cuales en su mayoría se fragmentan en especies más pequeñas como cationes, radicales, moléculas neutras y otros cationes radicales. Por tanto, no sorprende que los enlaces que tienden a romperse sean los más débiles y los que dan por resultado la formación de productos más estables.

Un espectro de masas solo registra fragmentos cargados positivamente.

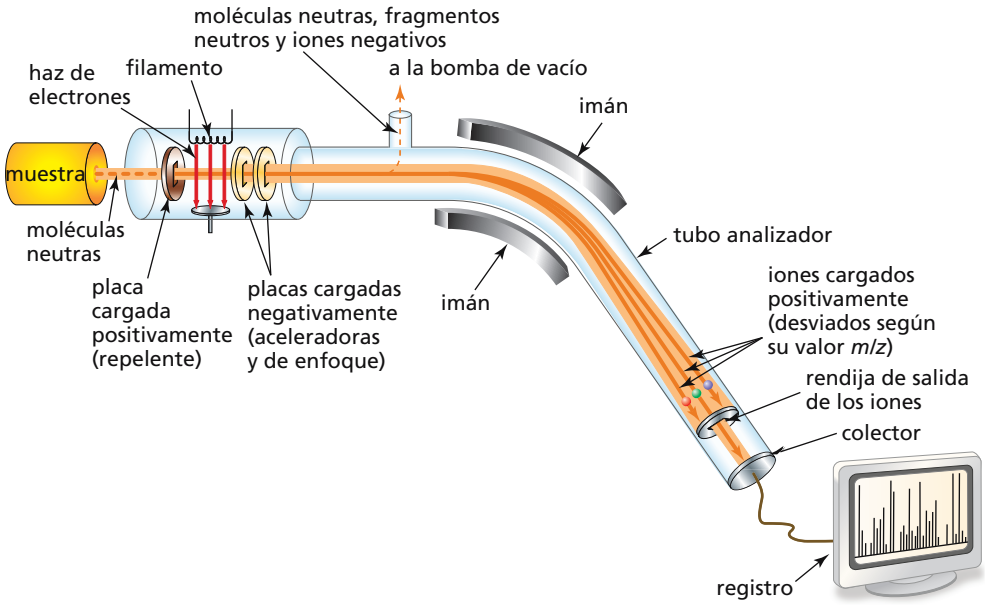
Todos los *fragmentos de la molécula cargados positivamente* son atraídos entre dos placas cargadas, las cuales aceleran los fragmentos dentro de un tubo analizador (Figura 10.1). Los fragmentos neutros no son atraídos por la placa cargada negativamente y por ello no son acelerados. En algún momento serán bombeados fuera del espectrómetro.

PROBLEMA 1♦

¿Cuáles de los siguientes fragmentos producidos en un espectrómetro de masas serán acelerados a través del tubo analizador?



El espectrómetro de masas registra un **espectro de masas** (un gráfico de abundancia relativa de cada fragmento en función de su valor de m/z, Figura 10.2). Como la carga (z) sobre prácticamente la totalidad de los fragmentos que alcanzan la placa del colector



▲ Figura 10.1

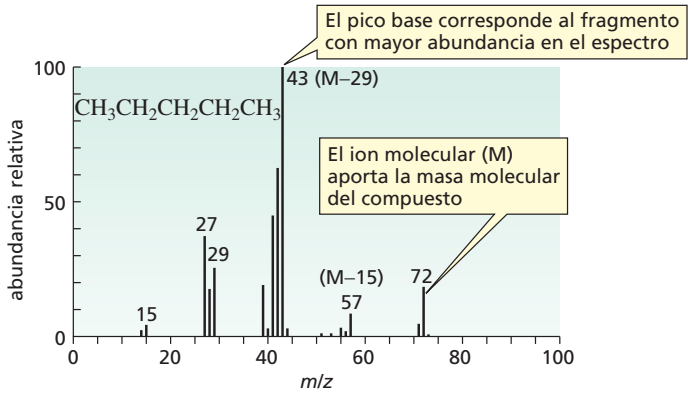
Diagrama esquemático de un espectrómetro de masas. Un haz de electrones de alta energía hace que las moléculas se ionizen y fragmenten. Los fragmentos cargados positivamente pasan a través del tubo analizador. Los cambios de intensidad del campo magnético hacen posible separar los fragmentos según sus relaciones masa/carga.

es +1, el valor de *m*/*z* corresponde a la masa (*m*) del fragmento. *Se debe recordar que solo las especies cargadas positivamente pueden alcanzar el colector.*

10.2 EL ESPECTRO DE MASAS · FRAGMENTACIÓN

Los iones moleculares y los fragmentos de iones producidos y registrados en el espectrómetro son únicos para cada compuesto. Un espectro de masas, por lo tanto, es como una huella dactilar del compuesto, por lo que un compuesto puede ser identificado mediante la comparación de su espectro de masas con los de compuestos conocidos obtenidos en las mismas condiciones.

En la Figura 10.2 se muestra el espectro de masas del pentano. Cada valor *m*/*z* en el espectro es el valor *m*/*z* de un fragmento redondeado al número entero más cercano. El pico con el valor *m*/*z* más alto en el espectro, en este caso, $m/z = 72$, es el ion molecular (M), el fragmento que resulta cuando se elimina un electrón de la molécula. (El pico extremadamente pequeño en $m/z = 73$ se explicará más adelante.) *El valor m*/*z del ion molecular indica la masa molecular del compuesto.*



◀ Figura 10.2

El espectro de masas del pentano. El pico base representa el fragmento que aparece en mayor proporción. El valor *m*/*z* del ion molecular aporta la masa molecular (M) del compuesto.

Como no se sabe qué enlace ha perdido el electrón, el ion molecular se escribe entre corchetes y la carga positiva, así como el electrón desapareado, se asignan de forma general a toda la estructura.

El valor *m/z* del ion molecular da la masa molecular del compuesto.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{\text{Haz de electrones}} [CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3]^{+\cdot} + e^-$$

ion molecular
m/z = 72

Los picos con menor valor de m/z (llamados **picos de iones fragmento**) representan fragmentos cargados positivamente del ion molecular. El **pico base** es el pico más alto, que tiene la mayor abundancia relativa.

La forma en que se fragmenta un ion molecular depende de la fuerza de sus enlaces y de la estabilidad de los fragmentos.

Un espectro de masas ofrece información estructural sobre el compuesto, porque la abundancia relativa de los fragmentos depende de la fuerza de los enlaces del ion molecular y de la estabilidad de los fragmentos. *Los enlaces débiles se rompen antes que los enlaces más fuertes, y los enlaces que se rompen para formar fragmentos más estables se rompen antes los enlaces que forman fragmentos menos estables.*

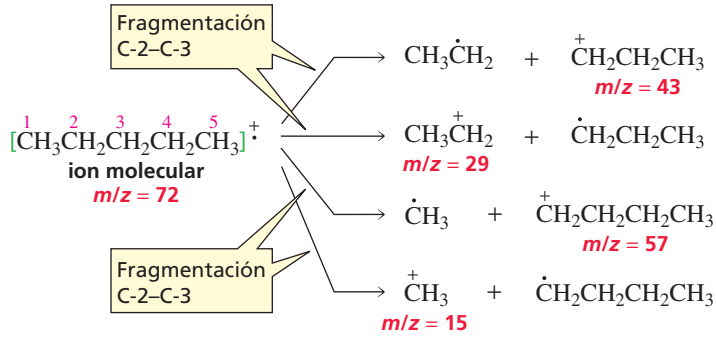
Por ejemplo, todos los enlaces C—C en el ion molecular formado a partir del pentano tienen aproximadamente la misma fuerza. Sin embargo, el enlace C-2–C-3 es el que se rompe más probablemente porque conduce a la formación de un carbocatión *primario* y un radical *primario*, que juntos son más estables que el carbocatión *primario* y radical *metilo* (o radical *primario* y catión *metilo*) que se obtendrían en la fragmentación del enlace C-1–C-2.

Estabilidad de los carbocationes: 3° > 2° > 1° > metilo.

Estabilidad de los radicales: 3° > 2° > 1° > metilo.

Los iones formados por fragmentación C-2–C-3 tienen valores de *m/z* de 43 y 29, mientras que los iones formados por fragmentación C-1–C-2 tienen valores de *m/z* de 57 y 15. El pico base de 43 en el espectro de masas de pentano indica que la fragmentación C-2–C-3 es más probable.

Véanse las Secciones 6.2 y 14.3 para recordar las estabilidades relativas de los carbocationes y de los radicales.



Un método para identificar los iones fragmento utiliza la diferencia entre el valor *m/z* del ion molecular y el ion fragmento. Por ejemplo, el ion fragmento con $m/z = 43$ en el espectro de masas de pentano es 29 unidades menor que el ion molecular ($72 - 43 = 29$). Un radical etilo (CH_3CH_2) tiene una masa de 29 (debido a que los números másicos del C y H son 12 y 1, respectivamente).

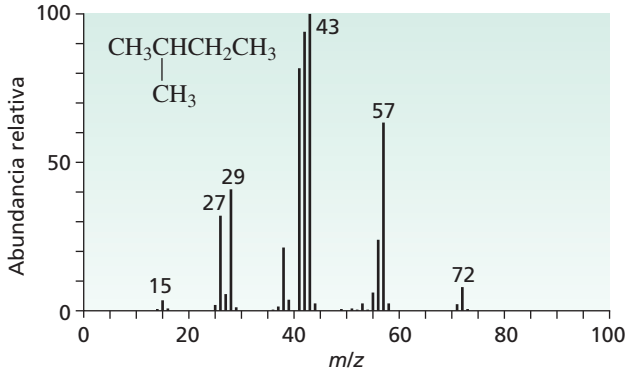
Así, el pico de 43 se puede atribuir a la pérdida de un radical de etilo del ion molecular. Del mismo modo, el fragmento ionizado con m/z = 57 se puede atribuir a la pérdida de un radical metilo del ion molecular ($72 - 57 = 15$). Los picos con $m/z = 15$ y $m/z = 29$ son fácilmente reconocibles como cationes metilo y etilo, respectivamente.

Los picos se suelen observan con valores *m/z* de dos unidades por debajo de los valores de *m/z* de los carbocationes, porque un carbocatión puede perder dos átomos de hidrógeno.

$$\underset{m/z = 43}{CH_3CH_2\overset{+}{C}H_2} \longrightarrow \underset{m/z = 41}{\overset{+}{C}H_2CH{=}CH_2} + 2\,H\cdot$$

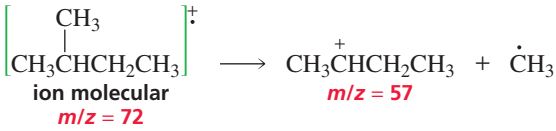
El 2-metilbutano tiene la misma fórmula molecular que el pentano. Por lo tanto, también tiene un ion molecular con un valor *m/z* de 72 (Figura 10.3). Su espectro de masas

es similar al del pentano, con una notable excepción: el pico con un valor de $m/z = 57$, que indica la pérdida de un radical metilo, es mucho más intenso que el mismo pico en el pentano.



◀ Figura 10.3
Espectro de masas del 2-metilbutano. El pico con un valor de $m/z = 57$ corresponde a la pérdida de un grupo metilo y a la formación de un carbocatión secundario relativamente estable.

Para el 2-metilbutano es más factible perder un radical metilo que para el pentano, ya que se forma un carbocatión *secundario*. Por el contrario, cuando el pentano pierde un radical metilo, se forma un carbocatión *primario* que es menos estable.



PROBLEMA 1♦

¿Cómo se podría distinguir el espectro de masas del 2,2-dimetilpropano del espectro de masas del pentano y del 2-metilbutano?

PROBLEMA 3♦

¿Cuál es el valor m/z más probable para el pico base en el espectro de masas del 3-metilpentano?

10.3 CÁLCULO DE LA FÓRMULA MOLECULAR A PARTIR DEL VALOR *m/z* DEL ION MOLECULAR

La **regla del 13** permite determinar fórmulas moleculares a partir del valor de m/z del ion molecular. Recuerde que el valor m/z del ion molecular da la masa molecular del compuesto.

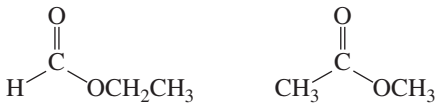
En primer lugar, debe determinarse el **valor base**. Para ello, se divide el valor m/z del ion molecular entre 13. Este dato aportará el número de átomos de carbono en el compuesto. Por ejemplo, si el valor m/z es de 142, al dividir 142 entre 13 el resultado indica 10 como el número de átomos de carbono en el compuesto (con 12 de resto). El número de hidrógenos se determina sumando el resto al número de carbonos ($10 + 12 = 22$). Por lo tanto, el valor base es $C_{1O}H_{22}$.

Si el compuesto tiene un oxígeno, entonces un O (16 uma) debe ser agregado al valor base y un C y cuatro H (16 uma) deben ser restados de este valor. Por lo tanto, la fórmula molecular es $C_9H_{18}O$. Si el compuesto tiene dos oxígenos, el proceso debe repetirse, en cuyo caso la fórmula molecular es $C_8H_{14}0_2$ (Se debe tener en cuenta que para mantener el valor m/z, es necesario restar el mismo número de unidades de masa atómica que se agregan.)

PROBLEMA 4 Resuelto

Dibuje las posibles estructuras de un éster que tiene un ion molecular con un valor *m*/*z* de 74.

Solución Al dividir 74 entre 13 da 5 y sobran 9. Por lo tanto, el valor base es C_5H_{14}. Se sabe que un éster tiene dos oxígenos. Para cada átomo de oxígeno, se agrega un O y se resta un C y cuatro H. Esto le da una fórmula molecular de $C_3H_60_2$. Por lo tanto, las estructuras posibles son:



PROBLEMA 5♦

Determine la fórmula molecular en cada caso:

a. un compuesto que solo contiene C y H y que tiene un ion molecular con un valor *m*/*z* de 72
b. un compuesto que contiene C, H y un O y tiene un ion molecular con un valor *m*/*z* de 100
c. un compuesto que contiene C, H, y dos O y tiene un ion molecular con un valor *m*/*z* de 102
d. una amida que tiene un ion molecular con un valor *m*/*z* de 115

PROBLEMA 6♦

Sugiera las posibles fórmulas moleculares de un compuesto que tiene un ion molecular con un valor *m*/*z* de 86.

ESTRATEGÍA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

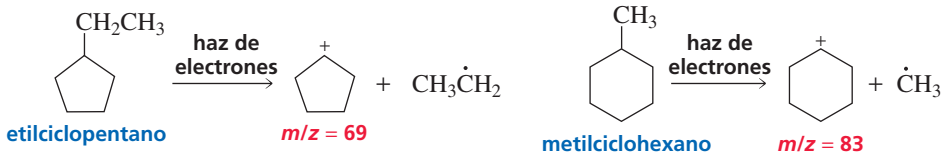
Determinación de la estructura a partir del espectro de masas

Los espectros de masas de dos cicloalcanos muy estables muestran en ambos casos un pico de ion molecular a *m*/*z* = 98. Un espectro muestra el pico base a *m*/*z* = 69, mientras que el otro muestra el pico base a *m*/*z* = 83. Identifique los cicloalcanos.

En primer lugar, se debe determinar la fórmula molecular de los compuestos a partir del valor *m*/*z* de sus iones moleculares. La división de 98 entre 13 da como resultado 7 y sobran 7. Por lo tanto, los cicloalcanos tienen una fórmula molecular de C_7H_{14}.

Ahora corresponde identificar el fragmento que se pierde para dar lugar al pico base. Un pico de base de 69 significa la pérdida de un radical etilo (98 − 69 = 29), mientras que un pico de base de 83 significa la pérdida de un radical metilo (98 − 83 = 15).

Como se conoce que los dos cicloalcanos son muy estables, se puede asumir que no tienen anillos de tres o cuatro miembros. Un cicloalcano que posee siete átomos de carbono con un pico de base debido a la pérdida de un radical etilo, debe ser el etilciclopentano. Por otro lado, un cicloalcano con siete átomos de carbono con un pico base originado en la pérdida de un radical metilo, debe ser el metilciclohexano.



Ahora se puede utilizar esta misma estrategia para resolver el problema 7.

PROBLEMA 7♦

Identifique el hidrocarburo que tiene un ion molecular con un valor *m*/*z* de 128, un pico base con un valor *m*/*z* de 43, y otros picos significativos con valores de *m*/*z* de 57, 71 y 85.

10.4 ISÓTOPOS EN ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Los iones moleculares del pentano y del 2-metilbutano tienen ambos, valores de *m*/*z* de 72, pero en cada uno de éstos espectros aparece un pico muy pequeño a *m*/*z* = 73 (véanse las Figuras 10.2 y 10.3). Este pico se denomina el pico M + 1 debido a que el ion responsable de ello es una unidad más pesado que el ion molecular. El pico M + 1 debe su presencia a dos isótopos de carbono: ^{12}C y ^{13}C (con abundancias relativas de 98,89 % y 1,11 %, respectivamente, ambos son isótopos estables que existen en la naturaleza; véase la Sección 1.1). Como la espectrometría de masas registra moléculas individuales, cualquier molécula que contenga un ^{13}C aparecerá en M + 1.

Las distribuciones isotópicas de algunos elementos de los que se encuentran en los compuestos orgánicos se muestran en la Tabla 10.1.

Tabla 10.1 Abundancia natural de isótopos que se encuentran en los compuestos orgánicos.

Elemento	Abundancia en la naturaleza			
Carbono	^{12}C 98,89 %	^{13}C 1,11 %		
Hidrógeno	^{1}H 99,99 %	^{2}H 0,01 %		
Nitrógeno	^{14}N 99,64 %	^{15}N 0,36 %		
Oxígeno	^{16}O 99,76 %	^{17}O 0,04 %	^{18}O 0,20 %	
Azufre	^{32}S 95,0 %	^{33}S 0,76 %	^{34}S 4,22 %	^{36}S 0,02 %
Flúor	^{19}F 100 %			
Cloro	^{35}Cl 75,77 %		^{37}Cl 24,23 %	
Bromo	^{79}Br 50,69 %		^{81}Br 49,31 %	
Yodo	^{127}I 100 %			

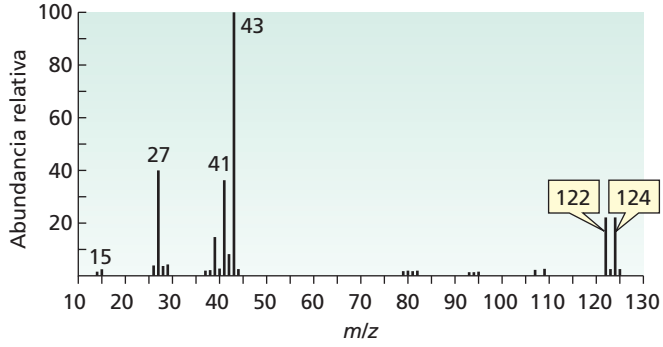
Los espectros de masas también pueden mostrar picos M+2 debido a los átomos de ^{18}O o a la presencia de dos isótopos pesados en la misma molécula (por ejemplo ^{13}C y ^{2}H, o dos átomos de ^{13}C). Estas situaciones son bastante inusuales, por ello los picos de M+2 tienden a ser muy pequeños. La presencia de un gran pico M+2 indica un compuesto que contiene cloro o bromo, porque cada uno de estos elementos tiene un alto porcentaje de un isótopo natural que es dos unidades más pesado que el isótopo más abundante.

A partir de la abundancia natural de los isótopos de cloro y bromo en la Tabla 10.1, se puede concluir que si el pico M+2 es un tercio de la altura del pico de ion molecular, el compuesto contiene un átomo de cloro debido a la abundancia natural de ^{37}Cl es un tercio que la de ^{35}Cl. Si los valores de los picos de M y M+2 son de una altura similar, entonces el compuesto contiene un átomo de bromo, porque las abundancias naturales de ^{79}Br y ^{81}Br son casi iguales.

En el cálculo de los valores *m*/*z* de iones moleculares y fragmentos, se debe utilizar la *masa atómica* de un único isótopo (por ejemplo, Cl = 35 o 37), porque la espectrometría de masas registra el valor *m*/*z* de un fragmento *individual*. Las *masas atómicos* de la Tabla Periódica (Cl = 35,453) no se pueden utilizar, debido a que son los valores de la *masa atómica promedio* de todos los isótopos naturales para ese elemento.

PROBLEMA 8♦

Identifique el halogenuro de alquilo primario que genera el siguiente espectro de masas.



PROBLEMA 9♦

Dibuje el espectro de masas de 1-cloropropano.

10.5 FÓRMULAS MOLECULARES A PARTIR DE LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN

Todos los espectros de masas que se muestran en este libro fueron producidos con un espectrómetro de masas de baja resolución. Tales espectrómetros muestran el valor *m*/*z* de un fragmento que más se acerca al número entero más cercano. Los espectrómetros de masas de alta resolución pueden determinar *la masa molecular exacta* de un fragmento con una precisión de 0,0001 uma, por lo que es posible distinguir entre los compuestos que tienen la misma masa molecular redondeada al número entero más cercano. Por ejemplo, el siguiente listado se muestran seis compuestos que tienen una masa molecular de 122 uma, pero cada uno de ellos tiene una masa molecular exacta diferente.

Algunos compuestos con masa molecular de 122 uma, sus masas moleculares y sus fórmulas moleculares exactas

Masa molecular exacta (uma)	122,1096	122,0845	122,0732	122,0368	122,0579	122,0225
Fórmula molecular	C_9H_{14}	$C_7H_{10}N_2$	$C_8H_{10}O$	$C_7H_6O_2$	$C_4H_{10}O_4$	$C_4H_{10}S_2$

Tabla 10.2. Masas exactas de algunos isótopos.

Isótopo	Masa
^{1}H	1,007825 amu
^{12}C	12,00000 amu
^{14}N	14,0031 amu
^{16}O	15,9949 amu
^{32}S	31,9721 amu
^{35}Cl	34,9689 amu
^{79}Br	78,9183 amu

En la Tabla 10.2 se enumeran las masas exactas de algunos isótopos. Hay programas de computadora que pueden determinar la fórmula molecular de un compuesto a partir de la masa molecular exacta de un compuesto.

PROBLEMA 10♦

¿Qué fórmula molecular tiene una masa molecular exacta de 86,1096 uma: C_6H_{14}, $C_4H_{10}N_2$ o $C_4H_60_2$?

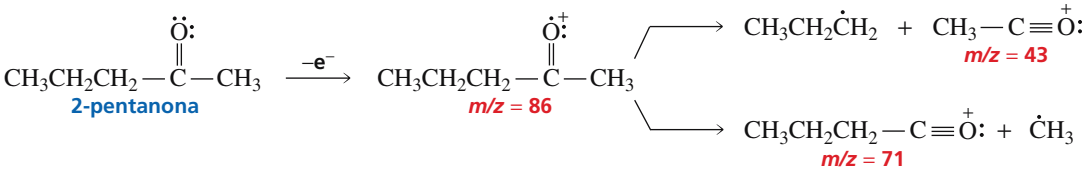
PROBLEMA 11♦

a. ¿Puede un espectrómetro de masas de baja resolución distinguir entre $C_2H_5^+$ y CHO^+?
b. ¿ Puede un espectrómetro de masas de alta resolución distinguir entre ellos?

10.6 PATRONES DE FRAGMENTACIÓN

Cada grupo funcional tiene patrones de fragmentación característicos que pueden ayudar a identificar un compuesto. Estos patrones comenzaron a ser reconocidos después de estudiar los espectros de masas de muchos compuestos que contienen cada grupo funcional. A manera de ejemplo, se mostrarán los patrones de fragmentación de las cetonas.

El bombardeo de electrones tiende a desalojar un electrón ubicado en un par de electrones solitarios, si es que la molécula dispone de algún par, porque una molécula no sujeta tan firmemente sus electrones solitarios como a sus electrones de enlace. Por lo tanto, cuando se bombardea con electrones una cetona, se forma el ion molecular perdiendo uno de los electrones solitarios del oxígeno.

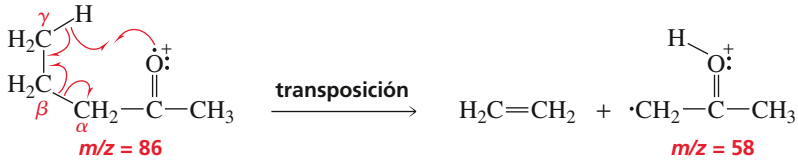


El ion molecular se fragmenta por un enlace C—C adyacente al enlace C=O, quedándose cada carbono con uno de los electrones. El enlace C—C es el enlace más fácil de romper debido a que las especies que se forman son cationes relativamente estables, ya que todos sus átomos tienen octetos completos.

$$CH_3C{\equiv}\overset{+}{O}:$$

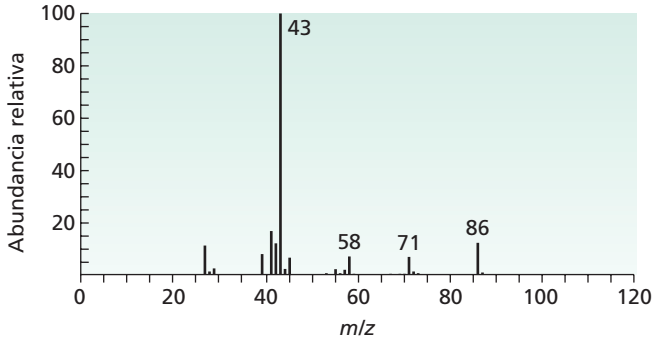
Si uno de los grupos alquilo unido al carbono de un grupo carbonilo tiene un hidrógeno γ, puede ocurrir una fragmentación con un estado de transición favorable que incluye un anillo de seis átomos. En esta transposición, el enlace entre el carbono α y el carbono β se rompe; cada uno de los átomos de carbono retiene uno de los electrones de enlace, y un átomo de hidrógeno migra desde el carbono γ, hacia el átomo de oxígeno. Esta fragmentación ocurre debido a que se forma etano, que es una molécula estable.

Una flecha curva con un solo arpón representa el movimiento de un electrón.



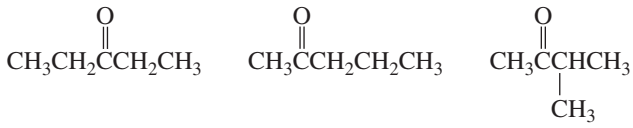
PROBLEMA 12♦

Identifique la cetona que genera el siguiente espectro de masas.



PROBLEMA 13♦

¿Cómo podrían diferenciarse entre sí, los siguientes compuestos a partir de su espectro de masas?



10.7 CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Las mezclas de compuestos se suelen analizar utilizando cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS por sus siglas en inglés). La muestra se inyecta en un cromatógrafo de gases y los diversos componentes de la mezcla viajan a través de la columna a diferentes velocidades, según sus puntos de ebullición. El componente de la mezcla con el punto de ebullición más bajo sale primero. Cuando un compuesto sale del cromatografo, entra en el espectrómetro de masas, donde se ioniza formando un ion molecular y fragmentos del ion molecular. El espectrómetro de masas registra un espectro de masas para cada uno de los componentes de la mezcla. La técnica GC-MS es ampliamente utilizada en el análisis de muestras forenses.

La espectrometría de masas en ciencias forenses

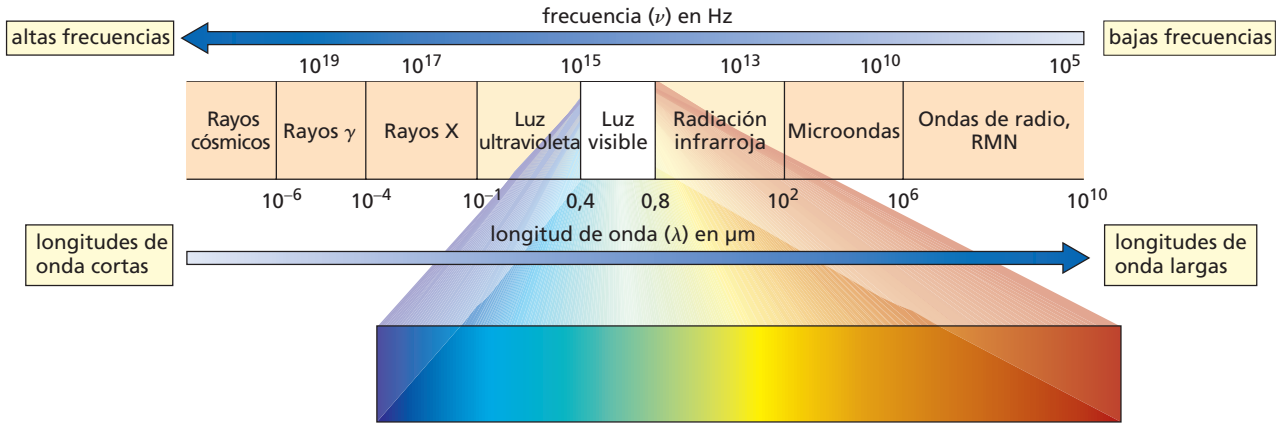
Las ciencias forenses son la aplicación de la ciencia con el fin de responder a las preguntas relacionadas con una causa civil o penal. La espectrometría de masas es una herramienta importante del científico forense. Esta técnica se utiliza para analizar los niveles de drogas y sustancias tóxicas en fluidos corporales. También se puede identificar la presencia de drogas en el pelo, lo que aumenta la ventana de detección de horas y días (después de lo cual los fluidos corporales ya no son útiles) a meses e incluso años. La espectrometría de masas fue empleada por primera vez en 1955 en un evento deportivo, para detectar drogas en los atletas de una competición de ciclismo en Francia (en esa ocasión veinte por ciento de esas pruebas fueron positivas.) Esta técnica también se utiliza para identificar los residuos de incendios provocados y explosivos a partir de los residuos post-explosión, así como para analizar otras sustancias tales como: pinturas, adhesivos y fibras.

10.8 LA ESPECTROSCOPIA Y EL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

La **espectroscopia** es el estudio de la interacción entre la materia y la radiación electromagnética. El espectro electromagnético consiste en un barrido continuo de diferentes tipos de **radiación electromagnética,** cada uno asociado con una energía particular (Figura 10.4). La luz visible es la radiación electromagnética con la que estamos más familiarizados, pero representa sólo una fracción muy pequeña del espectro electromagnético completo. Los rayos X, las microondas y las ondas de radio son otros tipos conocidos de radiación electromagnética.

Los distintos tipos de radiación electromagnética se pueden caracterizar como sigue:

- Los *rayos cósmicos* son emitidos por el sol; tienen la mayor energía de los distintos tipos de radiación electromagnética.
- Los *rayos* γ (gamma) son emitidos por los núcleos de ciertos elementos radiactivos. Debido a su alta energía, pueden dañar gravemente los organismos biológicos.
- Los *rayos X*, son menos energéticos que los rayos γ y menos dañinos, excepto en altas dosis. Los rayos X en dosis bajas se utilizan para examinar la estructura interna de los organismos. Cuanto más denso es un tejido, más bloquea el paso de los rayos X.

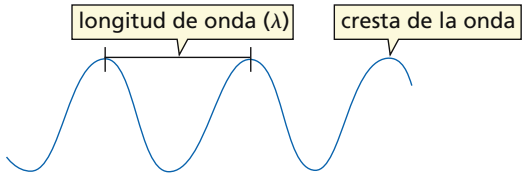


▲ Figura 10.4

El espectro electromagnético. La radiación electromagnética con la energía más alta (la frecuencia más alta y la longitud de onda más corta) se encuentra a la izquierda, mientras que la radiación electromagnética con la energía más baja (la frecuencia más baja y la longitud de onda más larga) se encuentra a la derecha.

- La *luz ultravioleta* (UV), es un componente de la luz solar, provoca quemaduras solares, y una exposición prolongada puede causar cáncer de piel, dañando las moléculas de ADN de las células de la piel.
- La *luz visible* es la radiación electromagnética que se puede ver.
- La *radiación infrarroja* se puede percibir en forma de calor.
- Las *microondas* se utilizan para cocinar y en los rádares.
- Las *ondas de radio* tienen la energía más baja de todos los tipos de radiación electromagnética. Se utilizan para la comunicación de radio y televisión, la imagen digital, mandos de puerta de garaje, y conexiones inalámbricas de computadoras. Las ondas de radio se utilizan también en la espectroscopia de RMN y en las imágenes por resonancia magnética (IRM).

Debido a que la radiación electromagnética tiene propiedades ondulatorias, puede ser caracterizada como una onda, por su frecuencia (ν) o por su longitud de onda (λ). La **frecuencia** se define como el número de crestas de onda que pasan en un segundo por un punto dado. La **longitud de onda** es la distancia desde cualquier punto de una onda hasta el punto correspondiente en la siguiente onda.



La relación entre la energía (E) de la radiación electromagnética y la frecuencia (λ) o longitud de onda (λ) se describe por la ecuación:

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

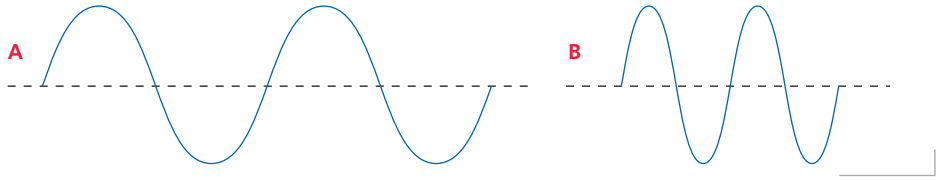
donde h es la *constante de Planck*, una constante de proporcionalidad que lleva el nombre del físico alemán que descubrió esta relación, y c es la velocidad de la luz ($c = 3{,}0 \times 10^{10}$ cm/s). La ecuación muestra que las longitudes de onda cortas tienen altas energías y altas frecuencias y longitudes de onda largas tienen bajas energías y frecuencias bajas.

Otra forma de describir la *frecuencia* de la radiación electromagnética (y la más utilizada en espectroscopia infrarroja) es el **número de ondas** ($\tilde{\nu}$), que es el número de ondas que hay en 1 cm. Por lo tanto, los números de onda, tienen unidades del inverso de centímetros (cm^{-1}).

Las frecuencias altas, los números de onda grandes, y las longitudes de onda cortas se asocian con energías altas.

PROBLEMA 14♦

Una de las siguientes ondas está asociada con la radiación infrarroja y la otra con la luz visible. ¿Cuál es cada una de ellas?



Las frecuencias altas, los números de onda grandes, y las longitudes de onda cortas se asocian con energías altas.

PROBLEMA 15♦

a. Se tienen dos ondas electromagnéticas, una de ellas con un número de onda de 100 cm^{-1} y otra de 2000 cm^{-1}. ¿Cuál de ellas posee más energía?

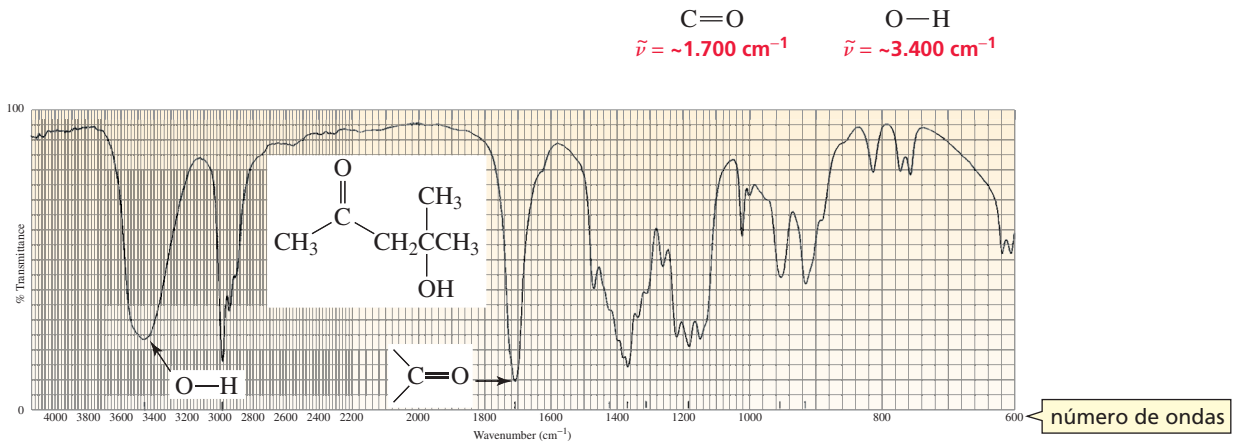
b. Se tienen dos ondas electromagnéticas, una de ellas con una longitud de onda de 9 μm y otra de 8 μm. ¿Cuál de ellas posee más energía?

10.9 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Las distancias de enlace publicadas son una longitud promedio, porque en realidad un enlace se comporta como si se tratara de un resorte vibrante. Un enlace vibra tanto con movimientos de tensión, como con movimientos de flexión.

> Una *tensión* es una vibración que discurre a lo largo del enlace y cambia su longitud del enlace.
>
> Una *flexión* es una vibración que no discurre a lo largo del enlace y que cambia el ángulo del enlace.

Cada vibración de tensión o flexión de un enlace dado se produce con una frecuencia característica. La molécula absorbe energía cuando es bombardeada con radiación de una frecuencia que coincide exactamente con la frecuencia de la vibración de uno de sus enlaces. Lo que permite al enlace estirarse o doblarse un poco más. Al medir experimentalmente la energía absorbida por un compuesto en particular, utilizando los números de onda, puede determinarse qué tipos de enlaces posee. Por ejemplo, la vibración de tensión de los enlaces C═O absorbe una energía con número de onda ~1700 cm^{-1}, mientras que la vibración de tensión de un enlace O—H absorbe una energía con número de onda ~3400 cm^{-1} (Figura 10.5).



▲ Figura 10.5

Un espectro infrarrojo muestra el porcentaje de radiación transmitida frente al número de ondas de la radiación. La tensión del enlace C═O absorbe a 1705 cm^{-1} y la tensión del enlace O—H absorbe a 3450 cm^{-1}.

10.10 BANDAS DE ABSORCIÓN CARACTERÍSTICAS EN INFRARROJO

Los espectros infrarrojos (IR) pueden ser bastante complejos, porque las vibraciones de tensión y flexión de cada enlace en una molécula pueden producir una banda de absorción. Los químicos orgánicos no intentan identificar todas las bandas de absorción en un espectro IR, sino que tienden a concentrarse en los grupos funcionales. En este capítulo, se estudiarán algunas bandas de absorción características que permiten conocer detalles de la estructura del compuesto a partir de su espectro IR.

Se requiere más energía para tensionar un enlace que para flexionarlo, por lo que las bandas de absorción de las vibraciones de tensión se encuentran en la región de energías altas (4000-1400 cm^{-1}), mientras que las vibraciones de flexión se encuentran típicamente en la región de energías bajas (1400-600 cm^{-1}). Las vibraciones de tensión son las que se utilizan con más frecuencia para determinar qué tipo de enlaces que tiene una molécula. Las *frecuencias de las vibraciones de tensión* asociadas a los diferentes tipos de enlaces (y sus intensidades) se enumeran en la Tabla 10.3.

Se requiere mas energía para estirar un enlace que para doblarlo, por lo que las vibraciones de tensión aparecen a números de ondas más altos que las vibraciones de flexión.

Tabla 10.3 Frecuencias de algunas vibraciones de tensión importantes en IR

Tipo de enlace	Número de ondas (cm^{-1})	Intensidad
C≡N	2.260-2.220	media
C≡C	2.260-2.100	media a débil
C=C	1.680-1.600	media
C=N	1.650-1.550	media
	~1.600 y ~1.500-14.30	fuerte a débil
C=O	1.780-1.650	fuerte
C—O	1.250-1.050	fuerte
C—N	1.230-1.020	media
O—H (alcohol)	3.650-3.200	fuerte, ancha
O—H (ácido carboxílico)	3.300-2.500	fuerte, muy ancha
N—H	3.500-3.300	media, ancha
C—H	3.300-2700	media

10.10 INTENSIDAD EN LAS BANDAS DE ABSORCIÓN

Cuando un enlace se estira, el aumento de la distancia entre los átomos aumenta su momento dipolar. La intensidad de la banda de absorción depende de la magnitud del cambio en el momento dipolar: *cuanto mayor es el cambio en el momento dipolar, más intensa será la absorción.*

Por ejemplo, las bandas de absorción de las vibraciones de tensión de los enlaces C=O y C=C aparecen a frecuencias similares, pero se distinguen fácilmente: la del C=O es mucho más intensa porque se asocia con un mayor cambio en el momento dipolar porque el enlace es más polar. (Véanse las bandas de absorción para el C=O y para el C=C, en las Figuras 10.6 a 10.9 y 10.14.)

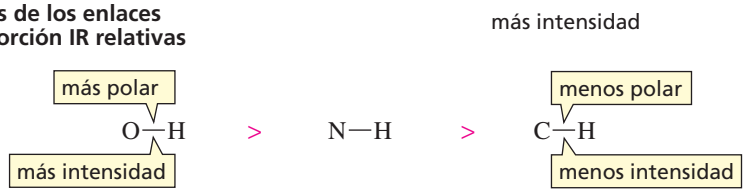
Se debe recordar que el momento dipolar de un enlace es igual a la carga de uno de los átomos enlazados multiplicada por la distancia entre los dos átomos enlazados. (Sección 1.3).

La vibración de tensión de un enlace O—H se asocia con un mayor cambio en momento dipolar que el de un enlace N—H, debido a que el enlace O—H es más polar. En consecuencia, un enlace O—H muestra una absorción más intensa que un enlace N—H. Del mismo modo, un enlace N—H muestra una absorción más intensa que un enlace C—H, ya que el enlace N—H es más polar.

Cuanto más grande es el cambio del momento dipolar, más intensa es la absorción.

Cuanto más polar es el enlace, más intensa es la absorción.

polaridades relativas de los enlaces
intensidades de absorción IR relativas



La intensidad de una banda de absorción también depende del número de enlaces responsables de la absorción. Por ejemplo, la banda de absorción para la tensión C—H será más intensa en un compuesto como el yoduro de octilo, que cuenta con 17 enlaces C—H, que en el yoduro de metilo, que tiene sólo 3 enlaces C—H.

10.12 POSICIÓN DE LAS BANDAS DE ABSORCIÓN

La frecuencia de una vibración de tensión (la cantidad de energía requerida para estirar un enlace) depende de la *fuerza* del enlace. Cuanto más fuerte sea el enlace, mayor es la energía necesaria para estirarlo.

El orden del enlace (un enlace simple, uno doble o uno triple) afecta a la fuerza del enlace, por lo tanto el orden de enlace modifica la posición de las bandas de absorción.

Los enlaces más fuertes muestran bandas de absorción a mayor valor de números de onda.

C≡N
~2200 cm^{-1}
C=N
~1600 cm^{-1}
C—N
~1100 cm^{-1}

Un enlace C≡C es más fuerte que un enlace C=C por lo tanto la tensión de un enlace C≡C aparece a mayor frecuencia (~2100 cm^{-1}) que la tensión de un enlace C=C (~1650 cm^{-1}). Los enlaces C—C muestran tensiones en las región de 800 a 1300 cm^{-1}, pero como son muy débiles y muy frecuentes, estas vibraciones aportan poca información a la identificación de compuestos orgánicos.

De forma similar, la tensión de un enlace C=O aparece a una frecuencia más alta (~1700 cm^{-1}) que la tensión de un C—O (~1100 cm^{-1}); y la tensión de un enlace C≡N aparece a mayor frecuencia (~2200 cm^{-1}) que la tensión de un C=N (~1600 cm^{-1}), y esta, a su vez, aparece a una frecuencia más alta que la de un enlace C—N (~1100 cm^{-1}) (Tabla 10.3).

PROBLEMA 16♦

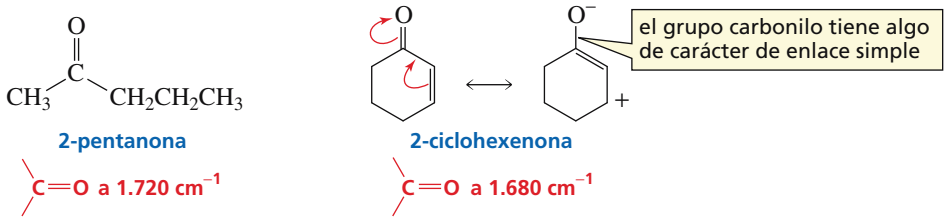
¿Qué aparecerá a mayor número de ondas:

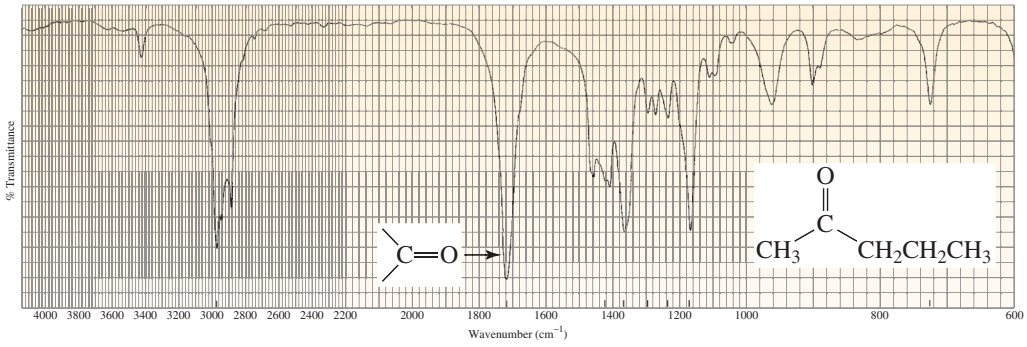
a. Una tensión C≡C o una tensión C=C?
b. Una tensión C—H o una flexión C—H?
c. Una tensión C—N o una tensión C=N?
d. Una tensión C=O o una tensión C—O?

10.13 LA POSICIÓN Y FORMA DE UNA BANDA DE ABSORCIÓN DEPENDE DE LA DESLOCALIZACIÓN DE ELECTRONES, LA DONACIÓN E INDUCCIÓN DE ELECTRONES Y DE LOS ENLACES DE HIDRÓGENO

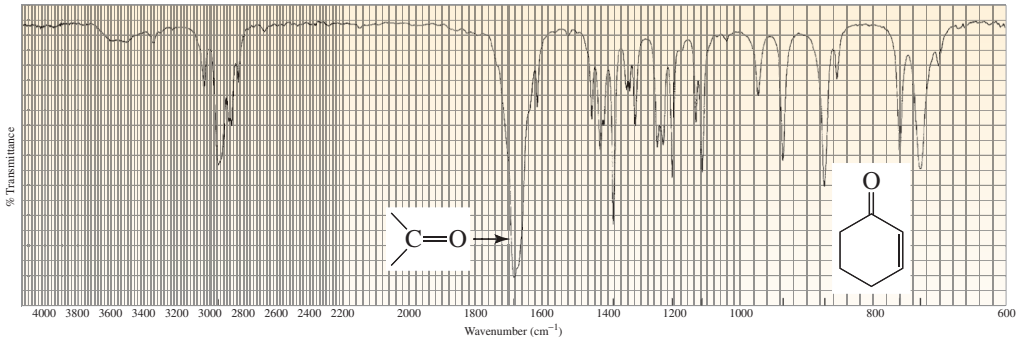
La Tabla 10.3 muestra los intervalos de números de ondas que corresponden a la frecuencia de vibración de las tensiones de los grupos funcionales, porque la posición y forma exacta de la banda de absorción depende de otras características estructurales de la molécula, tales como la deslocalización de electrones, el efecto electrónico de los sustituyentes vecinos y de los enlaces de hidrógeno. De hecho, la posición exacta y la forma de la banda de absorción puede revelar detalles importantes de la estructura de un compuesto.

Por ejemplo, el espectro IR en la Figura 10.6 muestra que el grupo carbonilo (C=O) de la 2-pentanona absorbe a 1720 cm^{-1}, mientras que el espectro IR en la Figura 10.7 muestra que el grupo carbonilo de 2-ciclohexenona absorbe a una frecuencia más baja (1680 cm^{-1}). El grupo carbonilo de la 2-ciclohexenona absorbe a una frecuencia más baja, porque tiene más carácter de enlace simple debido a la deslocalización de electrones. Un enlace simple es más débil que un enlace doble, por lo que la tensión de un grupo carbonilo con significativo carácter de enlace sencillo, aparecerá a una frecuencia inferior que la de un grupo carbonilo con poco o nada de carácter de enlace simple.



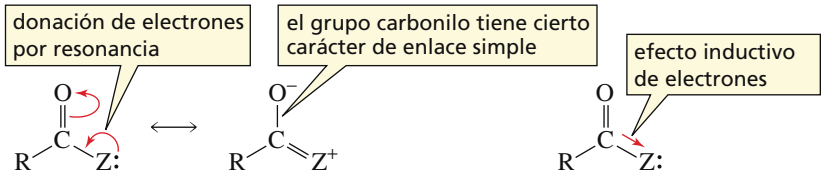


▲ Figura 10.6
La banda de absorción intensa a ~1720 cm^{-1} indica la presencia de un enlace C═O.

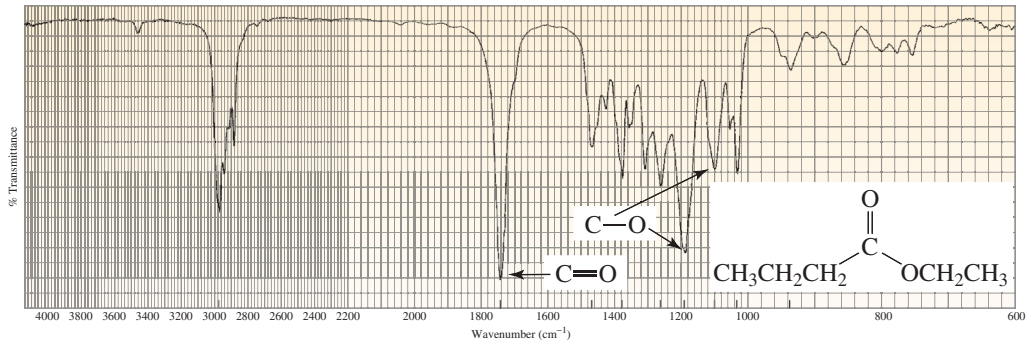


▲ Figura 10.7
La deslocalización electrónica reduce el carácter de doble enlace del grupo carbonilo, por lo que absorbe a una frecuencia más baja (~1680 cm^{-1}) que la de un grupo carbonilo cuyos electrones están localizados (~1720 cm^{-1}).

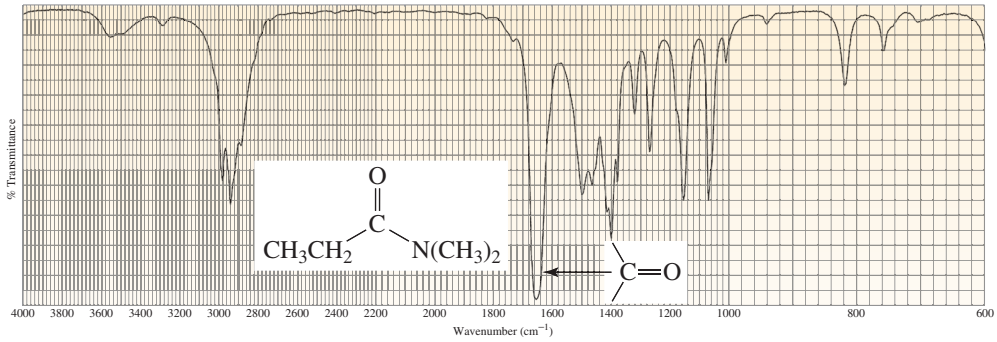
Colocar un átomo distinto al carbono próximo al grupo carbonilo también hace que se desplace la posición de la banda de absorción del carbonilo. Que el desplazamiento sea hacia frecuencias menores o mayores, dependerá de si el efecto predominante del átomo es donar electrones por resonancia, o atraer electrones inductivamente.



El efecto predominante del nitrógeno de una amida es la donación de electrones por resonancia. Por el contrario, el oxígeno es menos capaz que el nitrógeno para aceptar una carga positiva, debido a la mayor electronegatividad del oxígeno, por lo que el efecto predominante del oxígeno de un éster es la inducción de electrones (Secciones 2.7 y 7.9). Como resultado, el grupo carbonilo de un éster tiene menos carácter de enlace sencillo, por lo que su tensión requiere más energía (1740 cm^{-1} en la Figura 10.8) que el grupo carbonilo de una amida (1660 cm^{-1} en la Figura 10.9).



▲ Figura 10.8
Los electrones inducidos por el átomo de oxígeno hacen que el grupo carbonilo de un éster sea difícil de tensar (~1740 cm^{-1}).



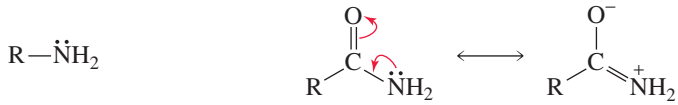
▶ Figura 10.9
El grupo carbonilo de una amida tiene menos carácter de doble enlace que el carbonilo de una cetona, por lo que la tensión del carbonilo de una amida es más fácil (~1660 cm^{-1}) que la tensión del carbonilo de una cetona (~1720 cm^{-1}).

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Diferencias en espectros IR

¿Qué tensión ocurrirá a valores más altos de número de onda: la tensión del enlace C—N de una amina o la del enlace C—N de una amida?

Para responder a esta pregunta, se debe determinar qué efecto tiene la deslocalización electrónica sobre el enlace C—N en aminas y amidas. Cuando se toma en cuenta este dato, es posible ver que el enlace C—N de la amina es un enlace sencillo, mientras que la deslocalización de electrones en la amida hace que su enlace C—N tenga cierto carácter de doble enlace. Por lo tanto, la tensión del enlace C—N de una amida, aparecerá a valores más altos de número de ondas.



no hay deslocalización de electrones

la deslocalización de electrones hace que el enlace C—N tenga cierto carácter de doble enlace

Ahora es posible utilizar esta estrategia para resolver el problema 17.

PROBLEMA 17♦

¿Cuál de las siguientes vibraciones ocurrirá a valores más altos de número de ondas:

a. Tensión del enlace C—O de un fenol o tensión del enlace C—O del ciclohexanol?
b. Tensión del enlace C—O de una cetona o tensión del enlace C═O de una amida?
c. Tensión del enlace C—N de la ciclohexilamina o tensión del enlace C—N de la anilina?

PROBLEMA 18♦

¿Qué enlace mostrará una banda de absorción con un número de onda más alto: un grupo carbonilo unido a un carbono sp^3 o un grupo carbonilo unido a un carbono sp^2 de un alqueno?

PROBLEMA 19♦

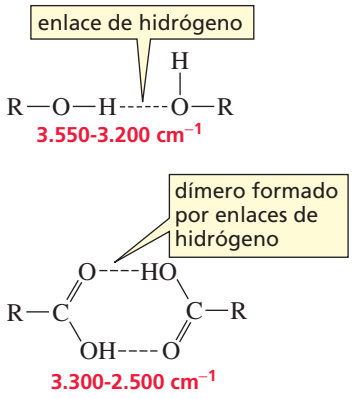
¿Porqué la banda de absorción del enlace C—O del 1-hexanol aparece a menor número de ondas (1060 cm^{-1}) que la banda de absorción del enlace C—O del ácido pentanoico (1220 cm^{-1})?

Bandas de absorción de O—H y N—H

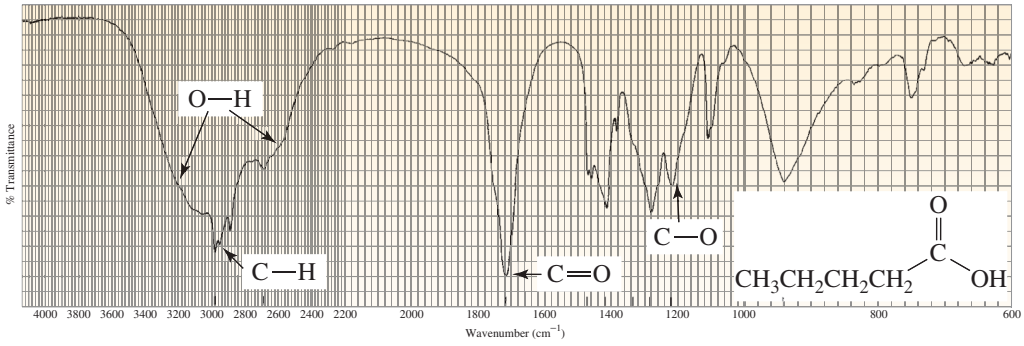
Como los enlaces O—H son polares, muestran bandas de absorción intensas que pueden ser muy anchas (Figuras 10.10 y 10.11). Tanto la posición como la forma de una banda de absorción O—H dependen de los enlaces de hidrógeno. La tensión de un enlace O—H es más fácil si ha establecido un enlace de hidrógeno, donde el hidrógeno ha sido atraído por el oxígeno de una molécula vecina. Los grupos O—H con enlaces de hidrógeno tienen bandas de absorción más amplias debido a los enlaces de hidrógeno varían en fuerza, y los enlaces con diferentes fuerzas absorben a diferentes frecuencias.

Los ácidos carboxílicos pueden existir como dímeros formados mediante enlaces de hidrógeno. El enlace de hidrógeno adicional de ácidos carboxílicos (Figura 10.10) en comparación con el enlace de hidrógeno de los alcoholes (Figura 10.11) hace que la tensión del enlace O—H de un ácido carboxílico se produzca a una frecuencia menor y sea más amplio (3300 a 2500 cm^{-1}) que la tensión del enlace O—H de un alcohol (3550-3200 cm^{-1}).

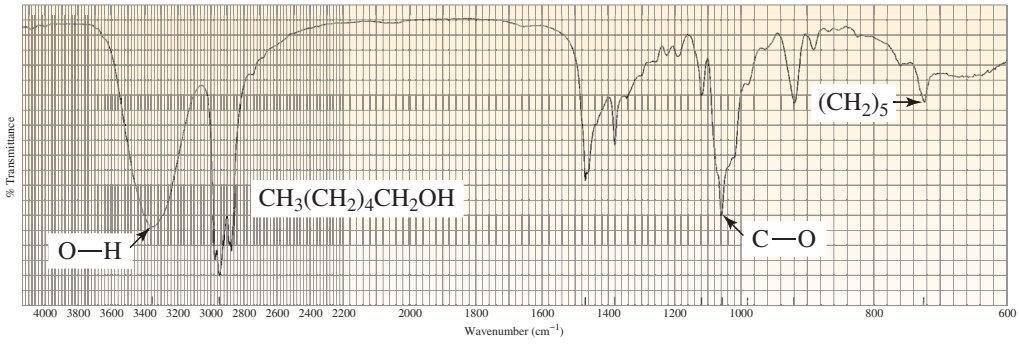
Los enlaces N—H son menos polares y forman enlaces de hidrógeno más débiles que los enlaces O—H, por lo que la banda de absorción para la tensión N—H es menos intensa y más estrecha que la tensión de un enlace O—H (Figura 10.12).



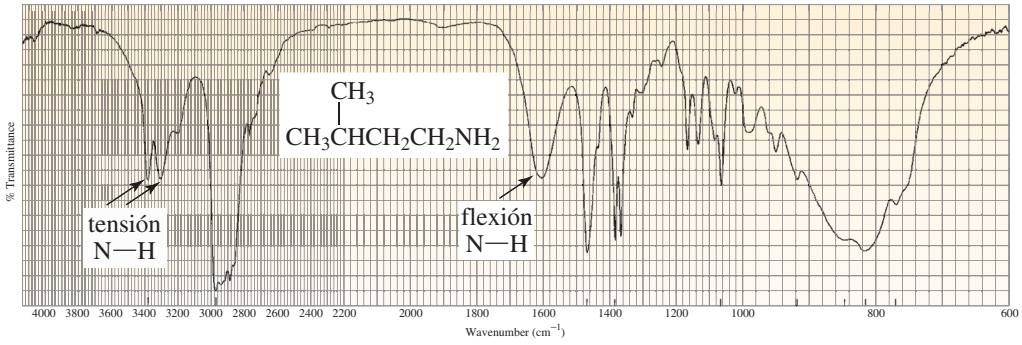
La posición, intensidad y forma de una banda de absorción son de utilidad en la identificación de grupos funcionales.



◀ Figura 10.10
Espectro IR del ácido pentanoico.



◀ Figura 10.11
Espectro IR del 1-hexanol.



◀ Figura 10.12
Espectro IR de la isopentilamina. La flexión del enlace N—H aparece hacia 1600 cm^{-1}, en una banda ancha debido a los enlaces de hidrógeno intermoleculares.

PROBLEMA 20♦

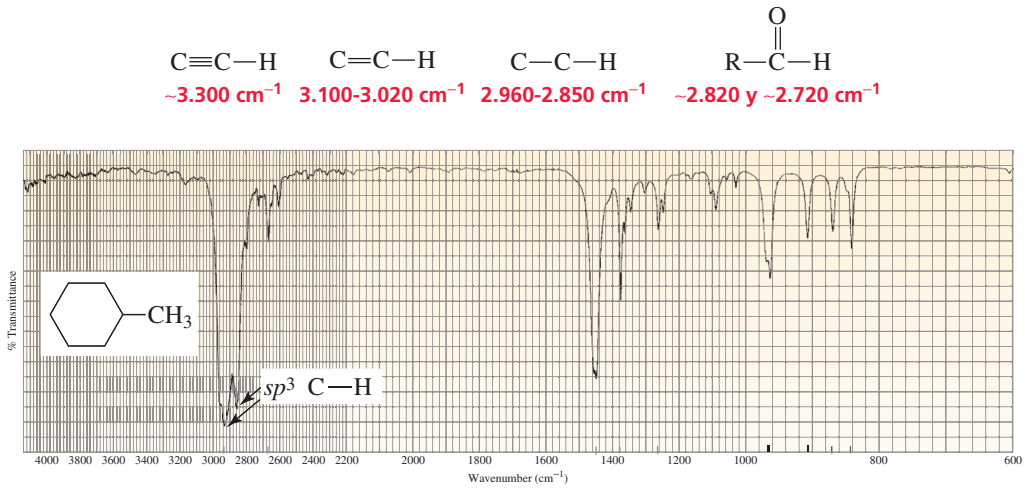
¿Cómo se verá la tensión del O—H con mayor número de ondas: con etanol disuelto en disulfuro de carbono o en una muestra de etanol sin diluir?

Bandas de absorción C—H

Las vibraciones de tensión de los enlaces C—H proporcionan una información importante sobre la identidad del compuesto.

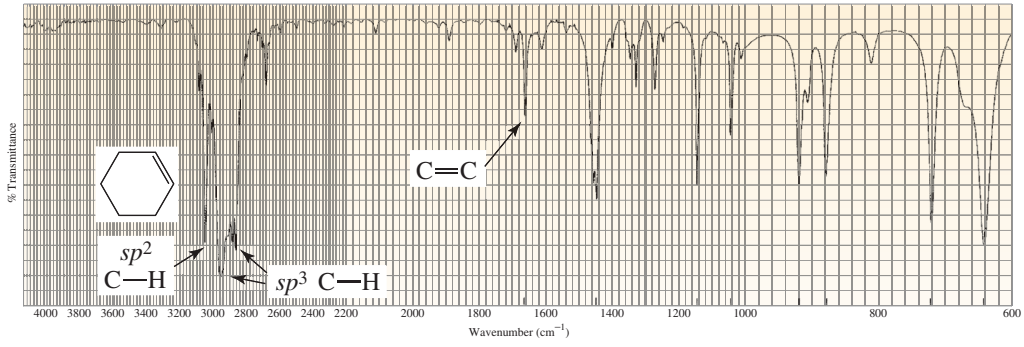
La fuerza de un enlace C—H depende de la hibridación de la carbono. Un enlace C—H es más fuerte cuando el carbono posee hibridación *sp* que cuando posee hibridación sp^2, y a su vez, este es más fuerte que cuando el carbono tiene hibridación sp^3 (véase la Tabla 1.7 en la página 33). Como se necesita más energía para estirar un enlace más fuerte, la banda de absorción para la tensión C—H está en ~3300 cm^{-1} si es un carbono *sp*, en ~3100 cm^{-1} para un carbono sp^2, y en ~2900cm^{-1} si se trata de un carbono sp^3.

Una etapa importante en el análisis de un espectro IR es mirar a las bandas de absorción en las proximidades de 3000 cm^{-1}. La única banda de absorción en las proximidades de 3000 cm^{-1} en la Figura 10.13 está ligeramente a la derecha de ese valor. Esto indica que el compuesto tiene hidrógenos unidos a carbonos sp^3, pero ninguno unido a carbonos *sp* o sp^2. Las Figuras 10.14 y 10.15 muestran bandas de absorción ligeramente a la izquierda y ligeramente a la derecha de 3000 cm^{-1}, lo que indica que los compuestos que producen esos espectros contienen hidrógenos unidos a átomos de carbono sp^3 y sp^2.



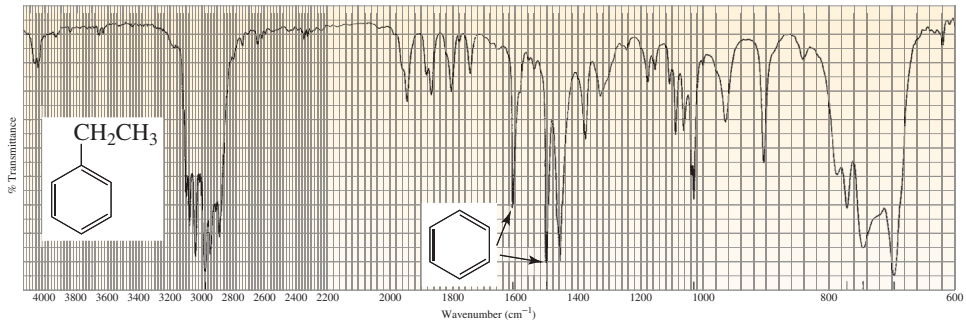
▲ Figura 10.13

El espectro IR de metilciclohexano. Las absorciones a 2940 y 2860 cm^{-1} indican que el metilciclohexano tiene hidrógenos unidos a los carbonos sp^3.



▲ Figura 10.14

El espectro IR del ciclohexeno. Las absorciones a 3040, 2950 y 2860 cm^{-1} indican que ciclohexeno tiene hidrógenos unidos a carbonos sp^3 y sp^2.



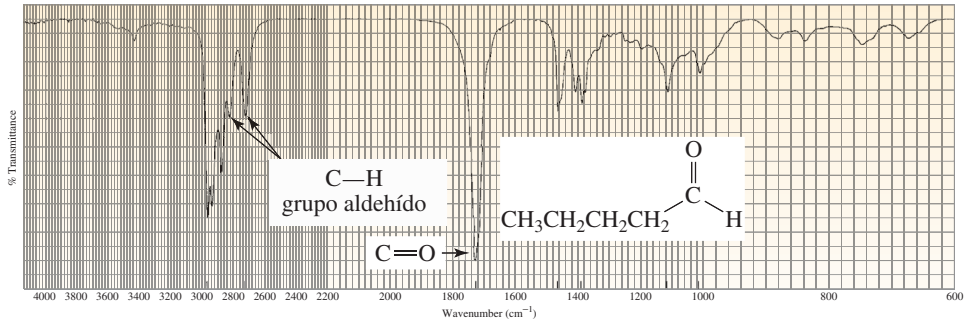
▲ Figura 10.15

El espectro IR de etilbenceno. Las absorciones en la región de 3100 a 2880 cm^{-1} indican que el etilbenceno tiene hidrógenos unidos a los dos átomos de carbono sp^2 y sp^3. Las dos absorciones en forma de picos sumamente agudos a 1610 y 1500 cm^{-1} indican que los átomos de carbono sp^2 son los de un anillo de benceno.

Una vez sabido que el compuesto tiene hidrógenos unidos a los carbonos sp^2, hay que determinar si esos carbonos son los carbonos sp^2 de un alqueno o de un anillo bencénico. Un anillo bencénico se identifica por dos bandas de absorción en forma de picos muy agudos, una de ~1600 cm^{-1} y otra en 1500-1430 cm^{-1}, mientras que un alqueno se identifica por una única banda en ~1600 cm^{-1} (Tabla 10.3). El compuesto cuyo espectro se muestra en la Figura 10.14 es, por lo tanto, un alqueno, mientras que el espectro que se muestra en la Figura 10.15 tiene un anillo bencénico (Si se dispone de un espectro RMN del compuesto, la presencia de un anillo bencénico es muy fácil de detectar; véase la Sección 10.28).

Hay que tener en cuenta que las flexiones N—H también ocurren a 1600 cm^{-1}, por lo que la absorción a esa frecuencia no siempre indica un enlace C=C. Sin embargo, las bandas de absorción resultantes de las flexiones de los enlaces N—H tienden a ser más anchas (debido a la unión de hidrógeno) y más intensas (debido a su mayor polaridad) que las causadas por tensión del enlace C=C y estarán acompañadas de la tensión del enlace N—H entre 3500-3300 cm^{-1} (Figura 10.12).

La tensión del enlace C—H de un grupo aldehído muestra dos bandas de absorción (una a ~2820 cm^{-1} y otra en ~2720 cm^{-1}) (Figura 10.16). Esto hace que los aldehídos sean fáciles de identificar, porque ningún otro tipo compuestos produce bandas de absorción en este intervalo de números de ondas.



▲ Figura 10.16

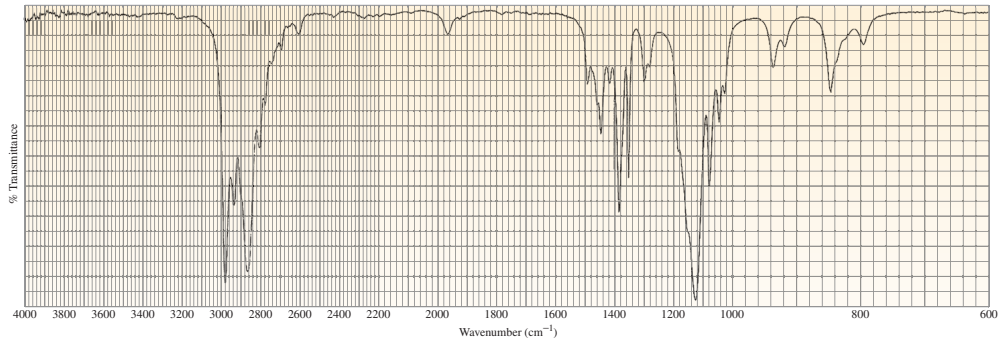
Las absorciones en ~2820 cm^{-1} y ~2720 cm^{-1} identifican fácilmente un grupo aldehído. También hay una banda de absorción intensa a ~1730 cm^{-1} que indica la presencia de un enlace C=O.

10.14 AUSENCIA DE BANDAS DE ABSORCIÓN

La ausencia de una banda de absorción puede ser tan útil como su presencia en la identificación de un compuesto por espectroscopia IR.

Por ejemplo, el espectro en la Figura 10.17 muestra una fuerte absorción a ~1100 cm^{-1}, que indica la presencia de un enlace C—O. Claramente, el compuesto no es un alcohol, porque no hay absorción por encima de 3100 cm^{-1}. El compuesto tampoco es un carbonilo porque no hay absorción a ~1700 cm^{-1}. El compuesto no tiene enlaces C≡C, C=C,

C≡N, ni C═N. Se puede deducir, entonces, que el compuesto es un éter. Sus bandas de absorción C—H muestran que solo tiene hidrógenos en carbonos sp^3 (2950 cm^{-1}). El compuesto es, de hecho, el dietil éter.



▶ **Figura 10.17**
Espectro IR del dietil éter.

PROBLEMA 21♦

Un compuesto que contiene nitrógeno no muestra bandas de absorción a ~3400 cm^{-1} y tampoco entre ~1700 cm^{-1} y ~1600 cm^{-1}. ¿Qué clase de compuesto es?

PROBLEMA 22♦

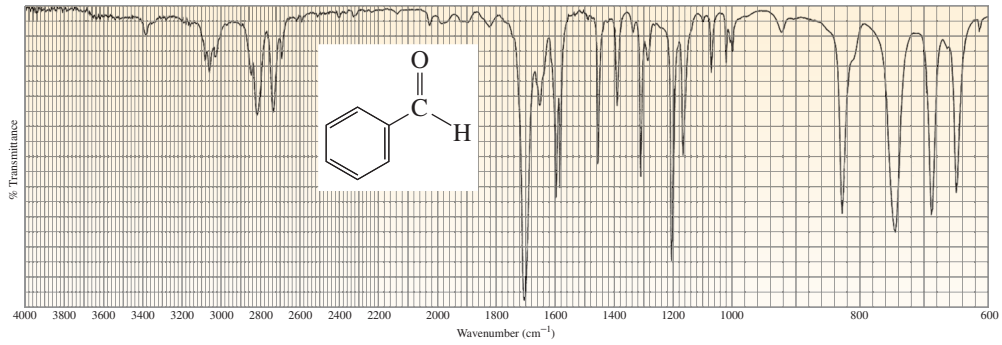
¿Como se podría utilizar la espectroscopia IR para distinguir entre los siguientes compuestos?

a. una cetona y un aldehído
b. benceno y ciclohexeno
c. ciclohexeno y ciclohexano
d. una amina primaria y una amina terciaria

10.15 INTERPRETACIÓN DE UN ESPECTRO INFRARROJO

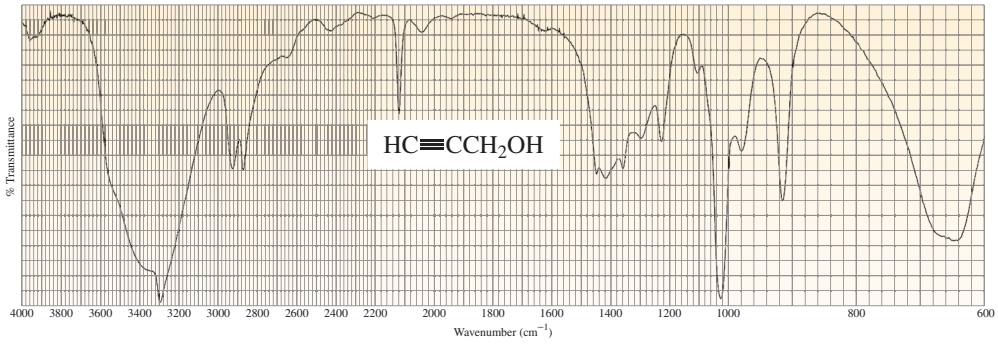
Ahora se analizarán algunos espectros IR y ver qué se puede deducir de las estructuras de los compuestos que dieron lugar a los espectros. Puede ser que con dicha información no sea posible identificar el compuesto con precisión, pero cuando se revela su identidad, su estructura debe adaptarse a las observaciones realizadas.

Compuesto 1. Las absorciones a 3000 cm^{-1} en la Figura 10.18 indican que los hidrógenos están unidos a átomos de carbono sp^2 (3050 cm^{-1}) pero no a carbonos sp^3. Los picos agudos a 1600 cm^{-1} y 1460 cm^{-1} indican que el compuesto tiene un anillo bencénico. Las absorciones a 2810 cm^{-1} y 2730 cm^{-1} muestran que el compuesto es un aldehído. La banda de absorción intensa que es característica del grupo carbonilo (C═O) (~1700 cm^{-1}) aparece por debajo de lo normal (1720 cm^{-1}), por lo que el grupo carbonilo tiene cierto carácter de enlace simple. Por lo tanto, debe estar unido directamente al anillo bencénico, por lo que la deslocalización de electrones desde el anillo puede reducir el carácter doble enlace del grupo carbonilo. El compuesto es el benzaldehído.



▶ **Figura 10.18**
Espectro IR del compuesto 1.

Compuesto 2. Las absorciones en la región de 3000 cm^{-1} en la Figura 10.19 indican que los hidrógenos están unidos a átomos de carbono sp^3 (2950 cm^{-1}) pero no a carbonos sp^2. La forma de la banda de absorción intensa a 3300 cm^{-1} es característica de un enlace O—H de un alcohol. La absorción a 2100 cm^{-1} indica que el compuesto tiene un triple enlace. El pico de la banda de absorción a 3300 cm^{-1} indica que el compuesto tiene un hidrógeno unido a un carbono *sp*, así que debe ser un alquino terminal. La estructura del compuesto se muestra en el espectro.

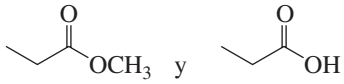


◀ Figura 10.19
Espectro IR del compuesto 2.

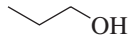
PROBLEMA 23♦

Para cada uno de los siguientes pares de compuestos, nombre una banda de absorción que podría utilizarse para distinguir entre los dos.

a. CH_3CH_2OH y $CH_3CH_2NH_2$

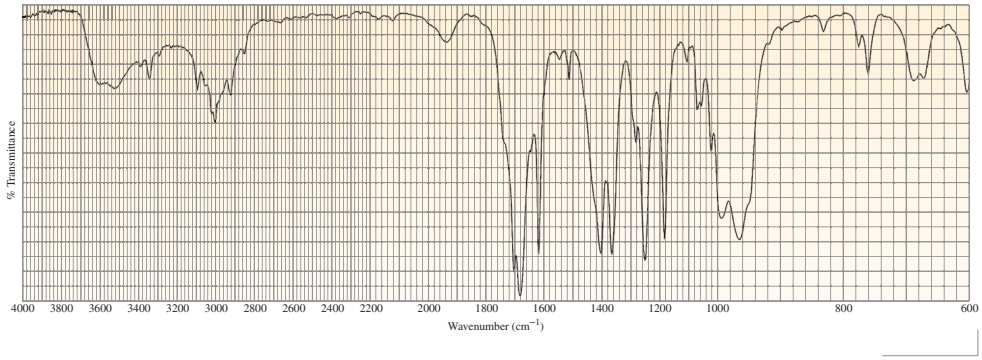
b.  y

c. $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3$ y $CH_3CH_2C{\equiv}CH$

d. y 

PROBLEMA 24♦

Identifique el compuesto con fórmula molecular, C_4H_60 que da el espectro infrarrojo que se muestra a continuación:



10.16 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA Y VISIBLE

La **espectroscopia ultravioleta y visible (UV/Vis)** proporciona información acerca de los compuestos que tienen dobles enlaces conjugados. Si una molécula absorbe **luz ultravioleta**, se obtiene un espectro UV; si absorbe **luz visible,** se obtiene un espectro visible. La *luz ultravioleta* tiene longitudes de onda entre 180 y 400 nm (nanómetros); la *luz visible* tiene longitudes de onda de 400 a 780 nm.

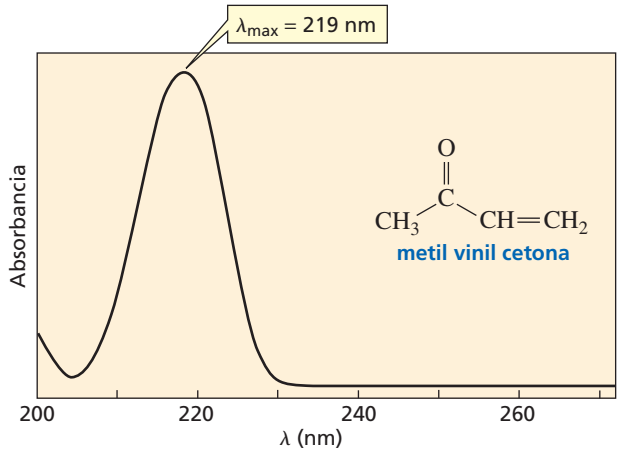
La **longitud de onda (λ)** está inversamente relacionada con la energía de la radiación, por lo que cuanto más corta sea la longitud de onda, mayor será la energía de la radiación. La luz ultravioleta, por tanto, tiene mayor energía que la luz visible.

$$E = \frac{hc}{\lambda}$$

Cuanto más corta sea la longitud de onda, mayor será la energía de la radiación.

Solo compuestos con electrones π pueden producir espectros ultravioleta y visible.

El espectro UV de la metil vinil cetona se muestra en la Figura 10.20. La λ_{max} («lambda máxima») es la longitud de onda a la cual la banda de absorción tiene su máximo de absorbancia. Para la metil vinil cetona, $\lambda_{max} = 219$ nm.



▶ Figura 10.20
Espectro ultravioleta de la metil vinil cetona.

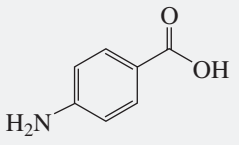
Luz ultravioleta y lociones de protección solar

La exposición a la radiación ultravioleta (UV) estimula las células especializadas de la piel para producir un pigmento negro conocido como melanina, que hace que la piel luzca bronceada. La melanina absorbe la luz UV, por lo que protege nuestro cuerpo de los efectos nocivos del sol. Si la piel recibe más luz ultravioleta de la que la melanina puede absorber, la luz «quemará» la piel y causará reacciones que pueden originar un cáncer de piel.

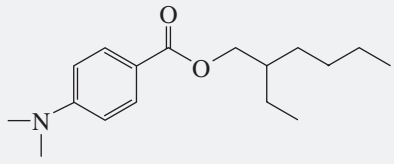
La luz UV-próximo es la luz ultravioleta de menor energía (315 a 400 nm). Es la luz que hace que la piel tienda a arrugarse. Gran parte de la radiación más peligrosa (de mayor energía, la luz del UV-medio de 290 a 315 nm y del UV-lejano de 180 a 290 nm) es filtrada por la capa de ozono en la estratosfera, por lo que la disminución de la capa de ozono se ha convertido en un tema importante (Sección 14.8).

La piel se protege de la luz UV con los llamados protectores solares. La protección de la luz UV-medio (la luz que causa quemaduras en la piel) se indica con el parámetro FPS (factor de protección solar); cuanto mayor sea el FPS, mayor será la protección. Algunos protectores solares contienen componentes inorgánicos, tales como el óxido de zinc, que refleja la luz a medida que llega a la piel. Otros contienen compuestos que absorben la luz UV.

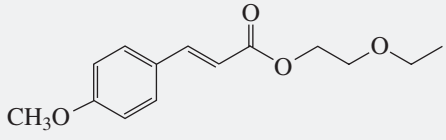
El ácido *p*-aminobenzoico (PABA) fue el primer protector solar absorbente de luz UV disponible en el mercado. Absorbe la luz UV-medio, pero no es muy soluble en lociones grasas. Por lo tanto, la siguiente generación de protectores solares contenía Padimato O, un compuesto menos polar. La investigación posterior mostró que los protectores solares necesitan absorber tanto los rayos de luz UV-medio como UV-próximo con el fin de dar la mejor protección contra el cáncer de piel. Actualmente, la FDA exige que los protectores solares, como Giv-Tan F, protejan de la luz UV próximo y medio.



ácido *p*-aminobenzoico
PABA



4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo
Padimate O

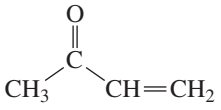


(*E*)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de 2-etoxietilo
Giv-Tan F

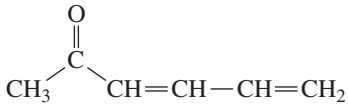
10.17 EFECTO DE LA CONJUGACIÓN SOBRE λ_{max}

Cuantos más dobles enlaces conjugados posea un compuesto, más larga será la longitud de onda a la que llega λ_{max}. Por ejemplo, para la 3,5-hexadien-2-ona λ_{max} se da a una longitud de onda más larga (249 nm) que para la metil vinil cetona (219 nm) debido a que la 3,5-hexadien-2-ona tiene tres dobles enlaces conjugados, mientras que metil vinil cetona tiene dos dobles enlaces.

Los valores de λ_{max} aumentan cuando se incrementa el número de dobles enlaces conjugados.



metil vinil cetona
λ_{max} = 219 nm

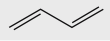
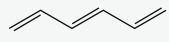
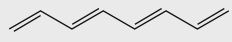
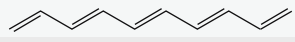
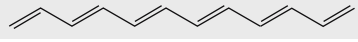


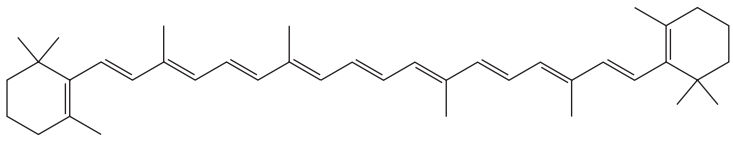
3,5-hexadien-2-ona
λ_{max} = 249 nm

En la Tabla 10.4 se encuentran los valores de λ_{max} para varios polienos conjugados. Por lo tanto, el valor de λ_{max} se puede utilizar para estimar el número de dobles enlaces conjugados en el compuesto.

Si un compuesto tiene suficientes dobles enlaces conjugados, absorberá luz visible (la luz con longitudes de onda > 400 nm) y el compuesto será coloreado. Por ejemplo, el β-caroteno, un precursor de la vitamina A con una $\lambda_{max} = 455$ nm, es una sustancia de color naranja que se encuentra en las zanahorias, los albaricoques y las plumas de los flamencos.

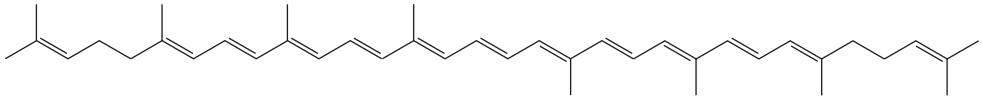
Tabla 10.4 Valores de λ_{max} para el etileno y otros polienos conjugados

Compuesto	λ_{max} (nm)
$H_2C{=}CH_2$	165
	217
	256
	290
	334
	364



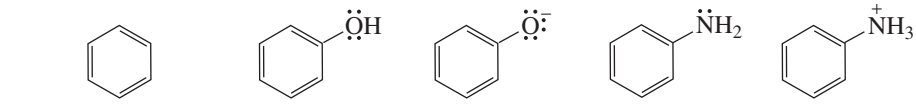
β-caroteno
λ_{max} = 455 nm

El licopeno, con un valor de $\lambda_{max} = 474$ nm es rojo (se encuentra en los tomates, la sandía y en el pomelo o toronja rojos).



licopeno
λ_{max} = 474 nm

Los pares de electrones solitarios del oxígeno y del nitrógeno en los compuestos que se muestran a continuación, están disponibles para interactuar por resonancia (deslocalización electrónica) con la nube de electrones π del anillo bencénico; esta interacción aumenta el valor de λ_{max}.



benzeno
λ_{max} = 255 nm

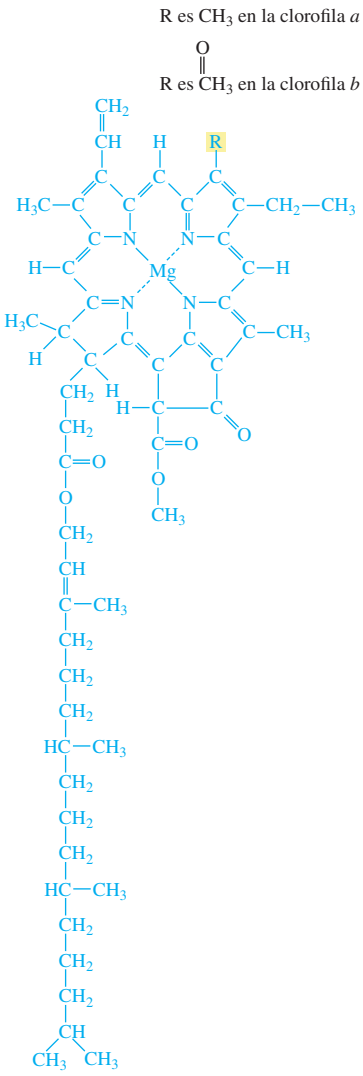
fenol
270 nm

ion fenolato
287 nm

anilina
280 nm

ion anilinio
254 nm

Al arrancar un protón del fenol se aumenta el valor de λ_{max} porque el ion fenolato tiene un par adicional de electrones libres. La protonación de la anilina disminuye el valor de λ_{max} porque el par de electrones solitarios ya no está disponible para interactuar con la nube π del anillo bencénico. Como el ion anilinio no tiene un par solitario, su λ_{max} es similar a la del benceno.

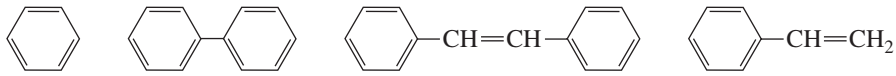


La clorofila a y b son compuestos altamente conjugados que absorben luz visible. Son los que hacen que la luz verde se refleje en los tejidos superficiales de las plantas.

PROBLEMA 25♦

Ordene cada conjunto de compuestos en orden decreciente de λ_{max}

a.



b.

10.18 EL ESPECTRO VISIBLE Y EL COLOR

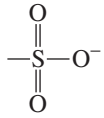
La luz blanca es una mezcla de todas las longitudes de onda visibles. Si cualquiera de estas longitudes de onda se eliminan de la luz blanca, el ojo registra la luz restante como color. Por lo tanto, cualquier compuesto que absorba luz visible se muestra coloreado. El color percibido depende de las longitudes de onda precisas que llegan al ojo. Las longitudes de onda que el compuesto no absorbe se reflejan de nuevo al espectador, produciendo el color que ve el espectador.

La relación entre las longitudes de onda de la luz que absorbe una sustancia y color observado de dicha sustancia se muestra en la Tabla 10.5. Obsérvese que se necesitan dos bandas de absorción para producir el color verde. La mayoría de los compuestos coloreados tienen una banda de absorción bastante amplia, pero los colores vivos tienen bandas de absorción estrechas. El ojo humano es capaz de distinguir ¡más de un millón de tonos diferentes de color!

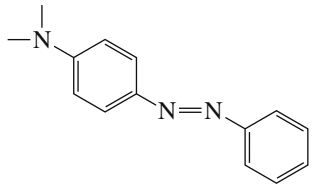
Tabla 10.5 Relación entre el color observado y la longitud de onda de la luz absorbida.

Longitud de onda absorbida (nm)	Color absorbido	Color observado
380-450	azul-violeta	amarillo
380-500	azul	naranja
440-560	azul-verde	rojo
480-610	verde	púrpura
540-650	naranja	azul
380-420 y 610-700	morado	verde

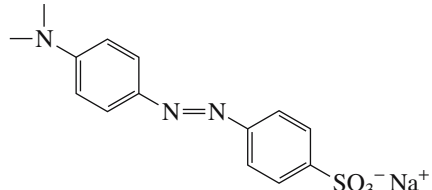
Los azobencenos (anillos de benceno conectados por un enlace N═N) tienen un amplio sistema conjugado que hace que absorban luz visible. Los dos que se muestran a continuación, se usan comercialmente como colorantes. Cambiando el número de dobles enlaces conjugados y los sustituyentes unidos a ellos se crean un gran número de colores diferentes. Obsérvese que la única diferencia entre el amarillo mantequilla y el naranja de metilo es un grupo SO_3^-.



un grupo sulfonato



amarillo mantequilla
un azobenceno



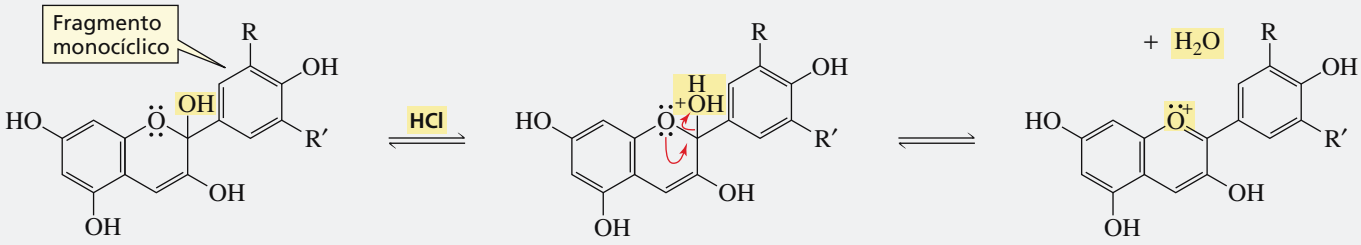
naranja de metilo
un azobenceno

Cuando se produjo por primera vez la margarina, se coloreó con amarillo mantequilla para que se asemejara más a la mantequilla. (La margarina blanca no era muy apetecible.) Este colorante fue abandonado después de que resultó ser cancerígeno. Ahora se utiliza β-caroteno (página 361) como colorante para la margarina.

¿Qué hace que los arándanos sean azules y las fresas rojas?

Una clase de compuestos altamente conjugados llamados *antocianinas* es la responsable de los colores rojo, púrpura y azul de muchas flores (amapolas, peonías y acianos), frutas (arándanos rojos, ruibarbo, fresas, arándanos azules, manzanas rojas, uvas) y verduras (remolachas, rábanos y lombarda).

En una disolución neutra o básica, el fragmento monocíclico (en el lado derecho de la antocianina) no está conjugado con el resto de la molécula, por lo que la antocianina no absorbe la luz visible y es, por lo tanto, un compuesto incoloro. En un medio ácido, sin embargo, el grupo OH se protona y el agua se elimina. (Hay que recordar que el agua, al ser una base débil, es un buen grupo saliente; véase la Sección 9.2). La pérdida de agua en el tercer anillo permite que este se conjugue con el resto de la molécula.



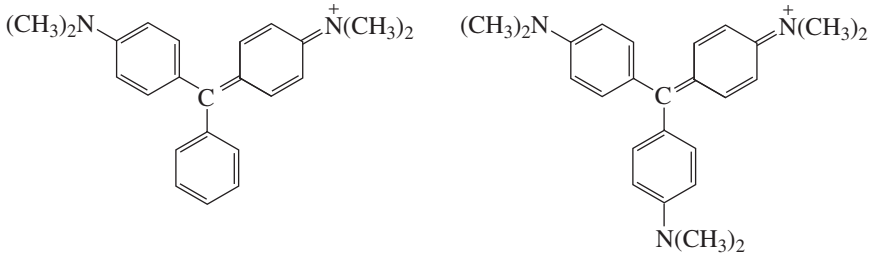
R = H, OH, o OCH_3
R′ = H, OH, o OCH_3

Como resultado del aumento de la conjugación, la antocianina absorbe luz visible con longitudes de onda entre 480 y 550 nm. La longitud de onda exacta de luz absorbida depende de los sustituyentes (R y R′) en la antocianina. Por lo tanto, la flor, fruta o vegetal aparece de color rojo, púrpura o azul, dependiendo de la naturaleza de R y R′. Este cambio de color se puede ver al alterar el pH del jugo de arándano, para que no sea ácido.

PROBLEMA 26

a. A pH = 7, uno de los iones que se muestran a continuación es púrpura y el otro es azul. Identifique cada uno de ellos.

b. ¿Cuál sería la diferencia en los colores de los compuestos a pH = 3?



PROBLEMA 27

Con la Tabla 10.5 prediga los dos colores que, cuando se mezclan, producen el color verde.

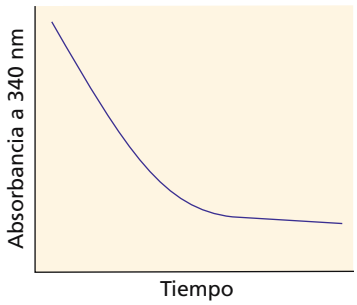
El licopeno, el β-caroteno, y las antocianinas se encuentran en las hojas de los árboles, pero sus colores característicos suelen estar oscurecidos por el color verde de la clorofila. La clorofila es una molécula inestable, por lo que las plantas deben sintetizarla continuamente. Su síntesis requiere luz solar y temperaturas cálidas. En el otoño, cuando el clima se vuelve más frío, las plantas ya no pueden renovar la clorofila y esta que se degrada, y los otros colores se hacen evidentes.

10.19 ALGUNOS USOS DE LA ESPECTROSCOPIA UV/VIS

La espectroscopia UV/ Vis no es tan útil como otras técnicas instrumentales para la determinación de las estructuras de compuestos orgánicos. Sin embargo, la espectroscopia UV/Vis tiene muchos otros usos importantes. Algunos de ellos se describen aquí.

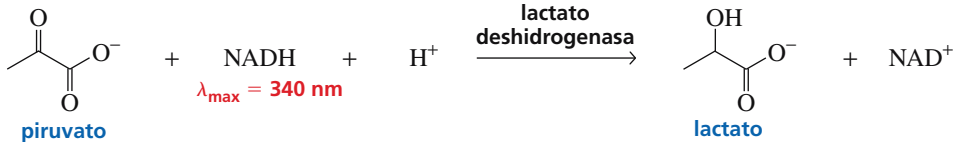
La espectroscopía UV/Vis a menudo se utiliza para medir velocidades de reacción. La velocidad de cualquier reacción se puede medir, siempre y cuando uno de los reactivos o uno de los productos absorba luz UV o luz visible a una longitud de onda a la que los demás reactivos y productos tienen poca o ninguna absorbancia.

Por ejemplo, la enzima lactato deshidrogenasa cataliza la reducción del piruvato a lactato por NADH (Sección 19.6). El NADH es la única especie en la mezcla de reacción



▲ Figura 10.21
La velocidad de reducción del piruvato por NADH se mide controlando el descenso de la absorbancia a 340 nm.

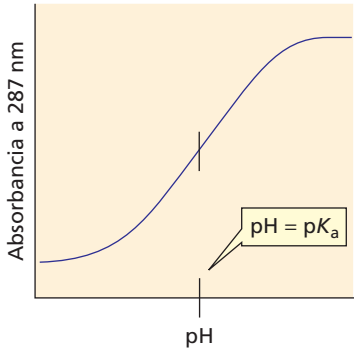
que absorbe luz a 340 nm, por lo que la velocidad de la reacción se puede determinar mediante el control del descenso de la absorbancia a 340 nm (Figura 10.21).



PROBLEMA 28♦

Describa una manera de determinar la velocidad de la oxidación del etanol por NAD^+, catalizada por la enzima alcohol deshidrogenasa.

Se puede determinar el valor de pK_a de un compuesto por espectroscopia UV / Vis si las forma ácida o la básica del compuesto absorbe UV o luz visible. Por ejemplo, el ion fenolato tiene una $\lambda_{max\ a}$ 287 nm. Si la absorbancia a 287 nm se registra en función del pH, se puede determinar el valor de pK_a del fenol determinando el pH en el que se ha producido exactamente la mitad del aumento en la absorbancia (Figura 10.22). A este valor de pH, la mitad de las moléculas de fenol se han convertido en iones fenolato, por lo que este pH es igual al pK_a del compuesto.



▲ Figura 10.22
Absorbancia de una disolución acuosa de fenol en función del pH.

PROBLEMA 28♦

La absorbancia de una disolución de un ácido débil se midió en las mismas condiciones a diferentes valores de pH. Su base conjugada es la única especie en la disolución que absorbe luz UV a la longitud de onda utilizada. Estimar el valor de pK_a del ácido a partir de los datos obtenidos.

pH	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0
Absorbancia	0	0	0,10	0,50	0,80	1,10	1,50	1,60	1,60	1,60

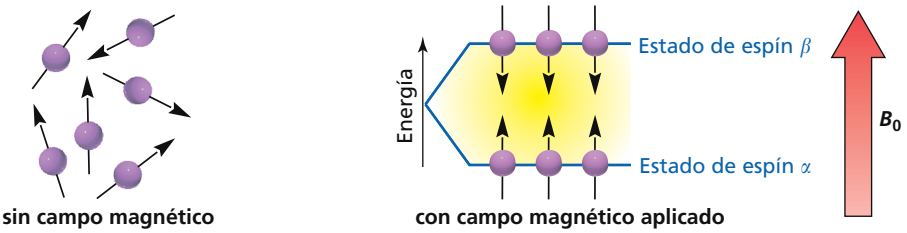
Recuerde que el valor de pK_a de un compuesto es el pH al cual la mitad del compuesto está en su forma ácida y la otra mitad está en su forma básica (Sección 2.10).

10.20 INTRODUCCIÓN A LA ESPECTROSCOPIA RMN

Los núcleos que tienen un número impar de protones o un número impar de neutrones (o ambos) tienen una propiedad llamada espín que les permite ser estudiados por RMN (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{19}F, y ^{31}P). Núcleos como ^{12}C y ^{16}O no tienen espín y, por lo tanto, no pueden ser estudiados mediante RMN. Debido a que los núcleos de hidrógeno (protones) fueron los primeros núcleos estudiados por **resonancia magnética nuclear** (**RMN**), las siglas **RMN,** generalmente se supone que significan **RMN ^{1}H (resonancia magnética de protón).**

Como resultado de su carga, un núcleo con espín tiene un momento magnético y genera un campo magnético similar al campo magnético generado por una pequeña barrita de imán. En ausencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos de los núcleos están orientados al azar. Sin embargo, cuando la muestra se coloca entre los polos de un imán potente, los momentos magnéticos de los núcleos se alinean *con* o *en contra* del campo magnético aplicado (Figura 10.23).

Hay problemas adicionales de espectroscopia en el *Study Guide and Solutions Manual*.

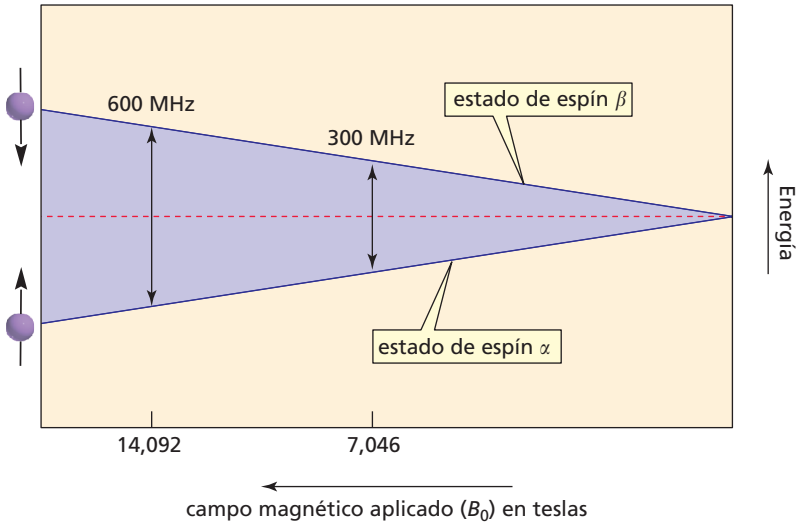


▲ Figura 10.23
En ausencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos de los núcleos están orientados al azar. En presencia de un campo magnético aplicado, los momentos magnéticos de los núcleos se alinean con (estado espín α) o contra (estado espín β) el campo magnético externo.

Los núcleos con momentos magnéticos alineados con el campo están en el **estado de spin** α de menor energía, mientras que los que tienen momentos magnéticos alineados contra el campo están en el **estado de spin** $\boldsymbol{\beta}$ de alta energía. El estado de spin β es mayor en energía, porque se necesita más energía para alinear los momentos magnéticos contra el campo que a su favor.

La diferencia de energía (ΔE) entre los estados de espín α y β depende de la intensidad del **campo magnético aplicado** (B_0): cuanto mayor es la intensidad del campo magnético aplicado, mayor es el valor de ΔE (Figura 10.24).

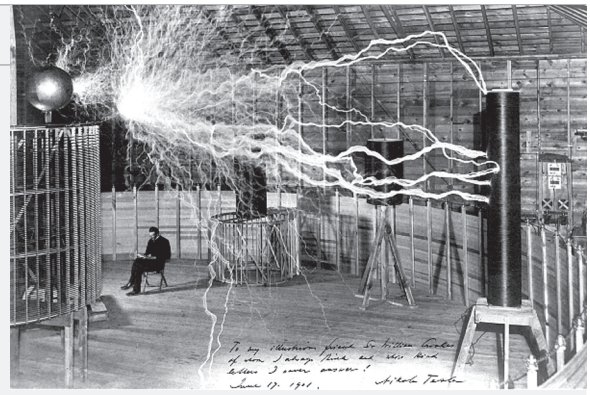
Cuando una muestra se somete a un pulso de radiación cuya energía corresponde a la diferencia de energía (ΔE) entre los estados de espín α y β, los núcleos en el estado de spin α se promueven al estado spin β. Esta transición se llama «voltear» el espín.



◀ Figura 10.24
La diferencia de energía entre los estados de espín α y β se incrementa al aumentar la intensidad del campo magnético aplicado.

Cuando los núcleos absorben la radiación y voltean sus espines, generan señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía (ΔE) entre los estados de espín α y β. El espectrómetro de RMN detecta estas señales y representa gráficamente su frecuencia en función de su intensidad; este gráfico es un espectro de RMN (véase la Figura 10.26 en la página 368).

Nikola Tesla (1856-1943)



Nikola Tesla en su laboratorio

El tesla, que sirve para medir la intensidad de un campo magnético, tiene ese nombre en honor de Nikola Tesla. Tesla nació en Croacia, emigró a los Estados Unidos en 1884, y se convirtió en ciudadano en 1891. Era defensor del uso de corriente alterna para distribuir electricidad y luchó amargamente contra Thomas Edison, quien promovía la corriente continua. Tesla solicitó una patente para el desarrollo de la radio en 1900, pero Guglielmo Marconi también la solicitó y obtuvo una patente para su desarrollo en 1904. No fue sino hasta 1943 (unos meses después de su muerte) cuando la patente de Tesla fue confirmada por el Tribunal Supremo de los Estados Unidos.

Tesla desarrolló más de 800 patentes y se le ha reconocido el desarrollo de las lámparas de neón y fluorescentes, el microscopio electrónico, el motor del refrigerador, y la bobina de Tesla (un tipo de transformador para cambiar el voltaje de corriente alterna). Quizás su contribución más importante fue la energía eléctrica polifásica, que se convirtió en el prototipo de todos los grandes sistemas de energía. Él mismo construyó la mayor parte de su equipo, incluyendo el aislante, una tecnología que se mantuvo en secreto hasta hace poco, debido a que la misma tecnología se estaba utilizando como parte de la defensa estratégica de EE.UU. Tesla realizó, con cierta frecuencia, demostraciones extravagantes de alto voltaje lo que puede explicar que no recibiera el reconocimiento apropiado a su trabajo.

10.21 EL APANTALLAMIENTO HACE QUE LOS DIFERENTES HIDRÓGENOS MUESTREN SEÑALES A FRECUENCIAS DIFERENTES

Como la frecuencia de una señal de RMN depende de la intensidad del campo magnético experimentado por el núcleo (Figura 10.24), si todos los hidrógenos de un compuesto fueran sometidos al mismo campo magnético, todos deberían dar señales en la misma frecuencia. Si este fuera el caso, todos los espectros de RMN consistirían en una sola señal, y no aportaría datos sobre la estructura del compuesto, excepto que la muestra contiene hidrógenos.

Un núcleo, sin embargo, está incrustado en una nube de electrones que, en parte le protege del campo magnético aplicado. Afortunadamente para los químicos, este **apantallamiento** varía para los diferentes hidrógenos en una molécula. En otras palabras, todos los hidrógenos no experimentan el mismo campo magnético.

¿Qué causa este apantallamiento? En un campo magnético, los electrones circulan alrededor de los núcleos e inducen un campo magnético local que se opone al campo magnético aplicado y, por lo tanto, se restan. Como resultado, el **campo magnético efectivo** (el campo magnético que los núcleos en realidad «perciben» a través de los electrones que les rodean) es algo más pequeño que el campo magnético aplicado:

La densidad electrónica del medio en el que se encuentra el protón, le protege del campo magnético aplicado.

$$B_{\text{efectivo}} = B_{\text{aplicado}} - B_{\text{local}}$$

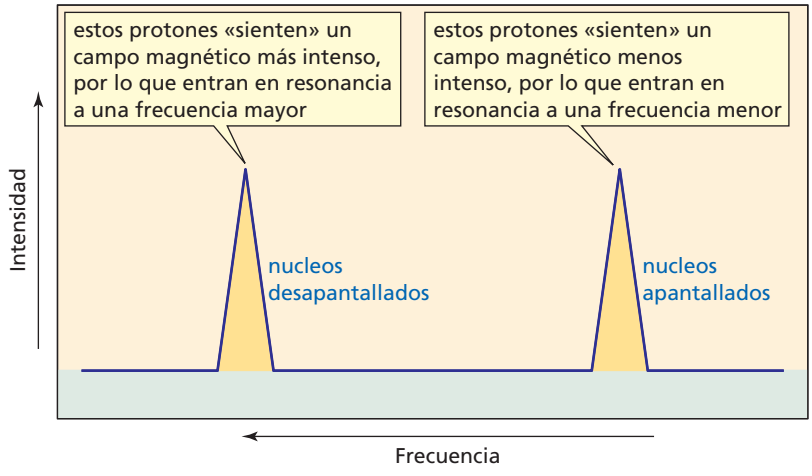
Esto significa que cuanto mayor es la densidad de electrones del medio en el que se encuentra el protón*, más apantallado estará el protón del campo magnético aplicado; cuanto mayor es B_{local} y más pequeño será B_{efectivo}.

Cuanto mayor es el campo magnético experimentado por el protón, mayor es la frecuencia de su señal.

Los protones en medios ricos en electrones perciben un *campo magnético efectivo más pequeño*. Por lo tanto, requieren una frecuencia más baja para entrar en resonancia, es decir, para invertir su espín debido a que su ΔE es más pequeño (Figura 10.24). Los protones en entornos pobres en electrones perciben un campo magnético efectivo más intenso y requieren una frecuencia superior para entrar en resonancia, es decir, para invertir sus espines porque su valor de ΔE es más grande.

Un espectro de RMN muestra una señal para cada protón en un entorno diferente. Los protones en medios ricos en electrones están más apantallados, y aparecen en las frecuencias más bajas (en el lado derecho del espectro; Figura 10.25). Los protones en entornos pobres en electrones están menos apantallados, y aparecen a frecuencias más altas (en el lado izquierdo del espectro). Obsérvese que las altas frecuencias en un espectro de RMN están en el lado izquierdo, tal como ocurre en espectroscopia IR y UV / Vis.

desapantallado = menos apantallado

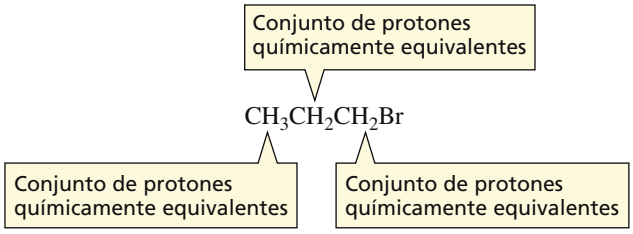


▶ Figura 10.25
Los protones apantallados entran en resonancia a frecuencias más bajas que los núcleos desapantallados.

* En los análisis de espectroscopia RMN los términos protón e hidrógeno se utilizan indistintamente para describir un hidrógeno enlazado covalentemente.

10.22 EL NÚMERO DE SEÑALES EN UN ESPECTRO RMN DE ^{1}H

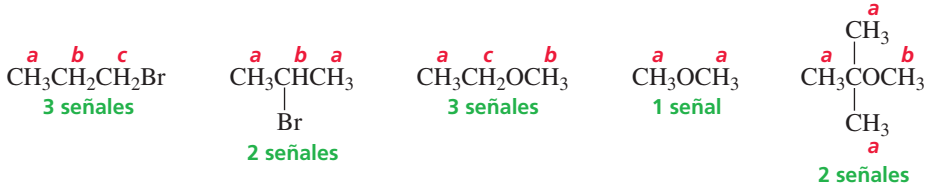
Los protones con el mismo entorno se llaman protones químicamente equivalentes. Por ejemplo, el 1-bromopropano tiene tres conjuntos diferentes de protones químicamente equivalentes: los tres protones del metilo son químicamente equivalentes a causa de la rotación alrededor del enlace C—C; los dos protones del metileno (CH_2) en el carbono central son químicamente equivalentes; y los dos protones de metileno en el carbono unido al bromo conforman el tercer conjunto de protones químicamente equivalentes.



Cada conjunto de protones químicamente equivalentes genera una señal de RMN.

Cada conjunto de protones químicamente equivalentes en un compuesto produce una señal separada en su espectro RMN de ^{1}H. Por lo tanto, el 1-bromopropano tiene tres señales en su espectro RMN de ^{1}H, ya que tiene tres conjuntos de protones químicamente equivalentes. (A veces las señales no están lo suficientemente separadas y se solapan entre sí. Cuando esto sucede, se ven menos señales de las previstas).

El 2-bromopropano tiene dos conjuntos de protones químicamente equivalentes, por lo que tiene dos señales en su espectro RMN de ^{1}H. Los seis protones del metilo son equivalentes por lo que producen sólo una señal, y el hidrógeno unido al carbono medio da la segunda señal.



Se puede deducir cuántos tipos de protones químicamente equivalentes tiene un compuesto, a partir de sus señales en su espectro de RMN ^{1}H.

El etil metil éter tiene tres conjuntos de protones químicamente equivalentes: los protones del metilo en el carbono contiguo al oxígeno, los protones del metileno en el carbono contiguo al oxígeno, y los protones del metilo contiguo al grupo metileno. Los protones químicamente equivalentes en los compuestos que se muestran aquí están designados por la misma letra.

PROBLEMA 30♦

¿Cuántas señales se pueden esperar en el espectro RMN de ^{1}H de cada uno de los cinco compuestos con fórmula molecular C_6H_{14}?

PROBLEMA 31♦

¿Cuántas señales se pueden esperar en el espectro RMN de ^{1}H de cada uno de los siguientes compuestos?

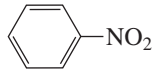
a. $CH_3CH_2CH_2CH_3$

b. $BrCH_2CH_2Br$

c. $CH_3CH_2CH_2C(=O)CH_3$

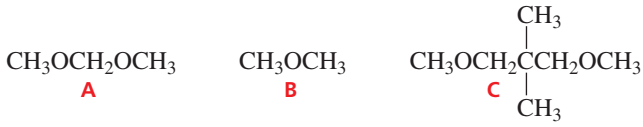
d. $CH_3CH_2CH(Cl)CH_2CH_3$

e. $CH_3CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$

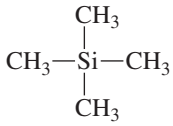
f. 

PROBLEMA 32♦

¿Cómo se podrían diferenciar los espectros RMN de ^{1}H de los siguientes compuestos?



10.23 EL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO INDICA LA DISTANCIA DE UNA SEÑAL A LA SEÑAL DE REFERENCIA



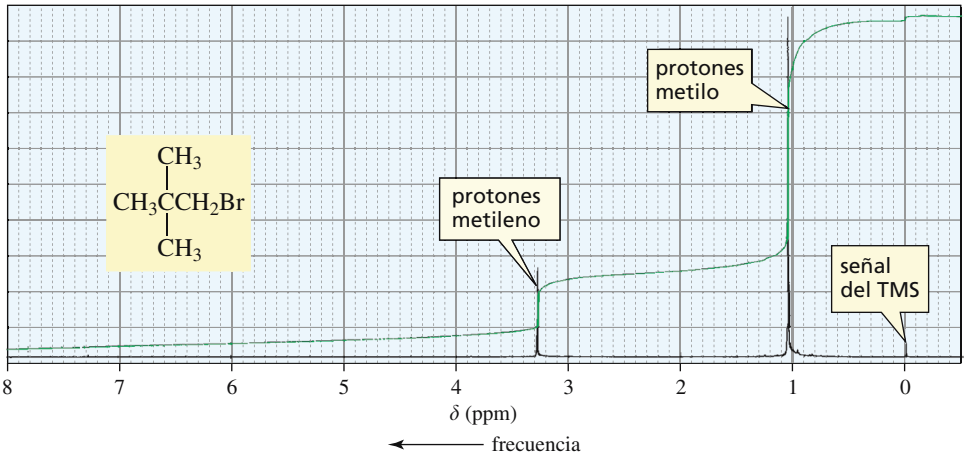
tetrametilsilano
TMS

Para realizar un espectro RMN se añade al tubo de muestra una pequeña cantidad de un **compuesto de referencia** inerte. El compuesto de referencia más utilizado es el tetrametilsilano (TMS).

Los protones metílicos del TMS están en un entorno más rico en electrones que los demás protones en moléculas orgánicas porque el silicio es menos electronegativo que el carbono (sus electronegatividades son 1,8 y 2,5, respectivamente). En consecuencia, la señal para el protón de metilo del TMS está a una frecuencia más baja que la mayoría de las otras señales (es decir, la señal de TMS aparece a la derecha de las otras señales).

La posición a la que aparece una señal en un espectro de RMN se llama el *desplazamiento químico*. El **desplazamiento químico** es una medida de la distancia de una señal a la señal del compuesto de referencia. La escala más común para los desplazamientos químicos es la escala δ (delta). La señal de TMS define la posición del cero en la escala de δ (Figura 10.26).

La mayoría de los desplazamientos químicos de los protones están entre 0 y 12 ppm.



▶ Figura 10.26
Espectro RMN de ^{1}H del 1-bromo-2,2-dimetilpropano. La señal del TMS es una señal de referencia a partir de la cual se miden los desplazamientos químicos; esta define la posición de cero en la escala.

Cuanto más grande es el valor de un desplazamiento químico (δ), más alta será su frecuencia de absorción.

El espectro RMN de ^{1}H en la Figura 10.26 muestra que el desplazamiento químico (δ) de los protones del metilo está en 1,05 ppm y el desplazamiento químico de los protones de metileno, que están desapantallados por el bromo que actúa como inductor de electrones, es a 3,28 ppm. *Obsérvese que las señales de baja frecuencia (apantalladas) tienen valores pequeños de δ (ppm), mientras que las señales de alta frecuencia (desapantalladas) tienen valores grandes de δ.*

El siguiente diagrama ayudará a recordar los términos asociados con espectroscopia RMN:

protones en un medio pobre en electrones	protones en un medio rico en electrones
protones desapantallados	protones apantallados
alta frecuencia	baja frecuencia
valores grandes de δ	valores pequeños de δ

← δ ppm
← frecuencia

PROBLEMA 33♦

¿Donde se encontrará la señal RMN de ^1H del $(CH_3)_2Mg$ respecto a la señal del TMS? (*Ayuda:* El magnesio es menos electronegativo que el silicio.)

10.24 POSICIONES RELATIVAS DE LAS SEÑALES RMN DE ^1H

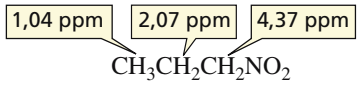
Los protones en medios pobres en electrones muestran señales a altas frecuencias.

El espectro RMN de ^1H en la Figura 10.26 tiene dos señales porque el compuesto tiene dos tipos diferentes de protones. Los protones de metileno están en un *medio menos rico en electrones* que los protones metílicos porque los protones de metileno están más cercanos al bromo que induce electrones. Por tanto, los protones del metileno están *menos apantallados* del campo magnético aplicado. Como resultado, la señal para estos protones se produce a una frecuencia más alta que la señal para los protones más apantallados del metilo.

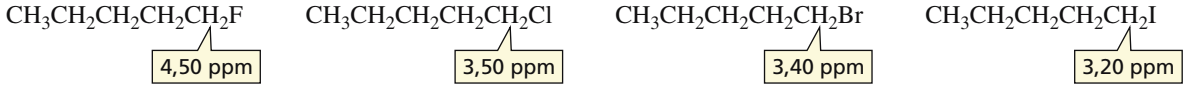
> *Recuérdese que en el lado derecho de un espectro RMN están las frecuencias bajas, donde los protones en medios ricos en electrones (más apantallados) muestran su señal. El lado izquierdo es el lado de frecuencias altas, donde aparecen las señales de los protones en medios pobres en electrones (menos apantallados) (Figura 10.25).*

Se espera que el espectro RMN de ^1H de 1-nitropropano tenga tres señales porque el compuesto tiene tres tipos diferentes de protones. Los protones más cercanos al grupo nitro que es un inductor de electrones, están menos protegidos del campo magnético aplicado, por lo que su señal aparecerá a mayor frecuencia. Por lo tanto, los protones más cercanos al grupo nitro muestran una señal a la frecuencia más alta (4,37 ppm), y los más lejanos del grupo nitro muestran su señal en la frecuencia más baja (1,04 ppm).

La inducción de electrones hace que las señales de RMN aparezcan a frecuencias más altas (valores más grandes de δ).



Compárense los desplazamientos químicos de los protones del metileno contiguo al halógeno en los siguientes halogenuros de alquilo. La posición de la señal depende de la electronegatividad del halógeno; a medida que aumenta la electronegatividad del halógeno, disminuye el apantallamiento de los protones, y aumenta la frecuencia de la señal. Por lo tanto, la señal para los protones de metileno contiguo a flúor (el más electronegativo de los halógenos) se produce a la frecuencia más alta, mientras que la señal para los protones de metileno contiguo al yodo (el menos electronegativo de los halógenos) se produce a la frecuencia más baja.



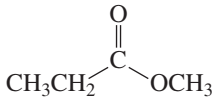
PROBLEMA 34♦

a. En cada uno de los siguientes compuestos, ¿qué protón o conjunto de protones está menos apantallado?

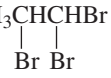
b. ¿Qué protón o conjunto de protones está más apantallado?

1. $CH_3CH_2CH_2Cl$

2.



3.

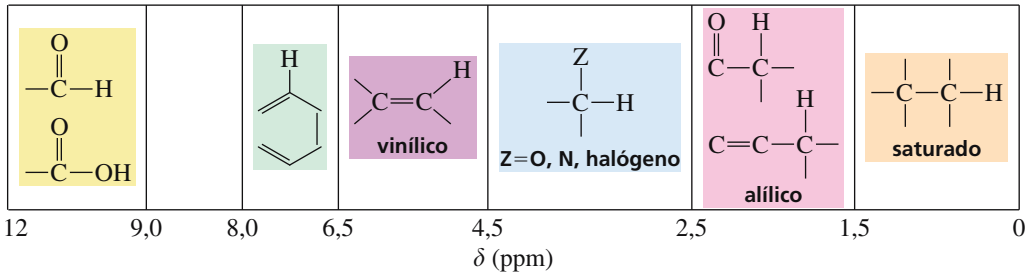


10.25 VALORES CARACTERÍSTICOS DE DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS

En la Tabla 10.6 se muestran los valores aproximados de los desplazamientos químicos para diferentes tipos de protones.

Un espectro RMN de ^1H se puede dividir en siete regiones, una de las cuales está vacía. Si se pueden recordar los tipos de protones que aparecen en cada región, se estará

en disposición de decir el tipo de protones que tiene una molécula con un rápido vistazo a su espectro RMN.

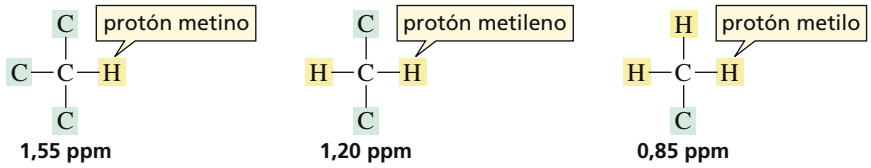


El carbono es más electronegativo que el hidrógeno (Tabla 1.3 en la página 9). Por lo tanto, el desplazamiento químico de un **protón metino** (un hidrógeno unido a un carbono sp^3 que está unido a *tres* carbonos) está más desapantallado y así muestra un desplazamiento químico a frecuencia más alta respecto al desplazamiento químico de los **protones de metileno** (hidrógenos unidos a un carbono sp^3 que está enlazado a dos carbonos) en un entorno similar. Del mismo modo, el desplazamiento químico de los protones de metileno está en un frecuencia más alta que el desplazamiento químico de **protones metilo** (hidrógenos unidos a un carbono sp^3 que está unido a un carbono) en un entorno similar (Tabla 10.6).

—CH—
metino

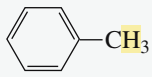
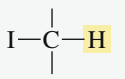
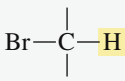
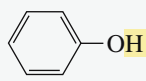
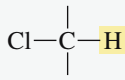
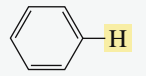
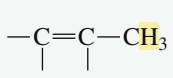
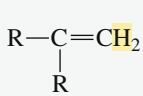
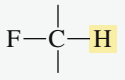
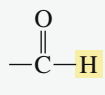
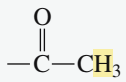
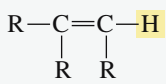
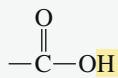
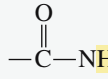
—CH_2—
metileno

—CH_3
metilo

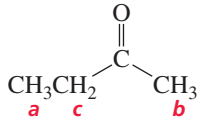


Por ejemplo, el espectro RMN de ^{1}H de la butanona muestra tres señales. La señal a menor frecuencia es la señal de los protones ***a***; estos protones son los que están más alejados del grupo carbonilo, inductor de electrones. Los protones ***b*** y ***c*** están a la misma distancia del grupo carbonilo, pero la señal de los protones ***c*** aparece a una frecuencia más alta que la señal de los protones ***b***, porque los protones de metileno aparecen a una frecuencia mayor que los protones metilo en un ambiente similar.

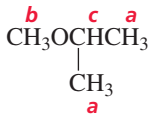
Tabla 10.6 Valores aproximados de desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^{1}H[a]

Tipo de protón	ppm	Tipo de protón	ppm	Tipo de protón	ppm	Tipo de protón	ppm
—CH_3	0,85		2,3		2,5–4	R—OH	Variable, 2–5
—CH_2—	1,20	—C≡C—H	2,4		2,5–4		Variable, 4–7
	1,55	R—O—CH_3	3,3		3–4		6,5–8
	1,7		4,7		4–4.5		9,0–10
	2,1		5,3	R—NH_2	Variable, 1,5–4		Variable, 10–12
							Variable, 5–8

[a]Los valores son aproximados porque pueden estar afectados por los sustituyentes vecinos.



butanona



2-metoxipropano

En un entorno similar, la señal de un protón metino aparece a mayor frecuencia que la señal de los protones de metileno y esta, a su vez, aparece a mayor frecuencia que la señal de los protones metilo.

(En la relación de un espectro de RMN con una estructura, el conjunto de protones responsables de la señal a la frecuencia más baja será rotulada como ***a***, la siguiente será rotulada como ***b***, la siguiente como ***c***, y así sucesivamente).

La señal para los protones ***a*** del 2-metoxipropano es la que aparece a frecuencia más baja porque estos protones son los más alejados del oxígeno inductor de electrones. Los protones ***b*** y ***c*** están la misma distancia del oxígeno, pero la señal de los protones ***c*** aparece en una frecuencia más alta porque, en un entorno similar, el protón metino aparece a frecuencia más alta que los protones metilo.

PROBLEMA 35♦

¿Cuál de los protones (o conjuntos de protones) subrayados tiene el mayor desplazamiento químico (es decir, la señal a frecuencia más alta)?

a. $CH_3\underline{C}H\underline{C}H\underline{B}r$ (Br, Br) **b.** $CH_3\underline{C}HOC\underline{H}_3$ (CH_3) **c.** $CH_3\underline{C}H_2CH\underline{C}H_3$ (Cl)

PROBLEMA 36♦

¿Cuál de los protones (o conjuntos de protones) subrayados tiene el mayor desplazamiento químico (es decir, la señal de frecuencia más alta)?

a. $CH_3CH_2C\underline{H}_2Cl$ o $CH_3CH_2C\underline{H}_2Br$ **b.** $CH_3CH_2C\underline{H}_2Cl$ o $CH_3CH_2C\underline{H}CH_3$ (Cl)

PROBLEMA 37♦

Sin acudir a la Tabla 10.6, marque el protón o conjunto de protones en cada compuesto queda la señal a la frecuencia más baja ***a***, en la siguiente más baja ***b***, y así sucesivamente

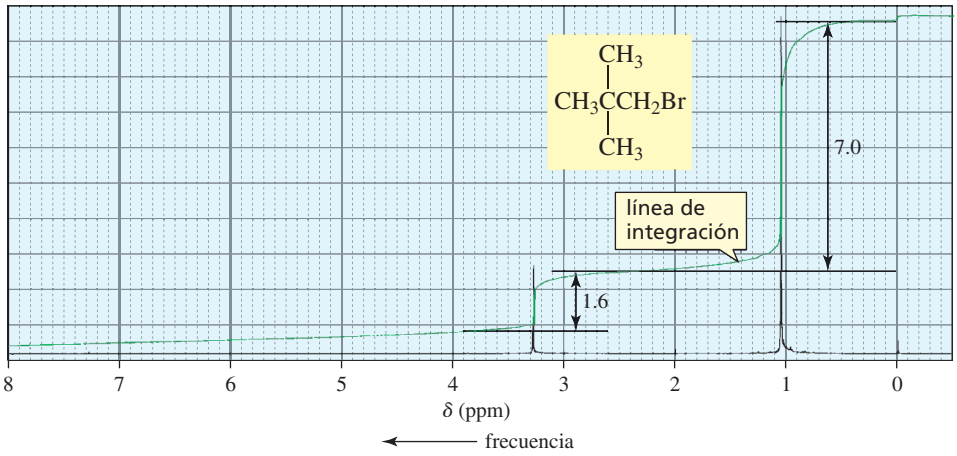
a. $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ **c.** $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$ **e.** $CH_3CH(CH_3)CHCH_3$ (Cl)

b. $CH_3CH_2CHCH_2CH_3$ (OCH_3) **d.** $CH_3CH_2CH_2OCHCH_3$ (CH_3) **f.** $CH_3CHCH_2OCH_3$ (CH_3)

10.26 LA INTEGRACIÓN DE LAS SEÑALES RMN REVELA EL NÚMERO RELATIVO DE PROTONES QUE PRODUCE CADA SEÑAL

Las dos señales en el espectro RMN de ^1H en la Figura 10.27 no son del mismo tamaño porque *el área bajo cada señal es proporcional al número de protones que producen la señal*. El área bajo la señal a la frecuencia más baja es más grande porque la señal se produce por *nueve* protones metilo, mientras que la señal más pequeña, de mayor frecuencia es producida por *dos* protones metileno.

El área bajo cada señal se puede determinar por integración. Un espectrómetro de RMN está equipado con un programa que calcula electrónicamente las integrales y luego las muestra como un trazo integral superpuesto en el espectro original (Figura 10.27). La



▲ Figura 10.27

Análisis de la línea de integración en el espectro RMN de ^{1}H del 1-bromo-2,2-dimetilpropano. El pico a 3,3 ppm tiene una línea de integración más pequeña que el pico a 1,0 ppm porque el pico a 3,3 ppm lo producen dos protones metileno, mientras que el pico a 1,0 ppm lo producen nueve protones metílicos.

altura de cada escalón en la línea de integración es proporcional al área bajo la señal correspondiente, la cual, a su vez, es proporcional al número de protones que producen la señal.

Por ejemplo, las alturas de los escalones de integración en la Figura 10.27 indican que la proporción entre las señales es de aproximadamente (1,6 : 7,0). Dividiendo ambos por el número más pequeño se obtiene una nueva relación: (1 : 4,4). Ahora se necesita multiplicar este cociente por un número que haga que todos los números en la relación se aproximen a números enteros; en este caso, se multiplica por 2. Esto significa que la proporción de protones en el compuesto es (2 : 8,8) que se redondea a (2 : 9) ya que solo puede haber números enteros de protones. (Las integrales medidas son aproximadas debido al error experimental.) Los espectrómetros modernos imprimen las integrales como números en el espectro; véase la Figura 10.28 en la página 373.

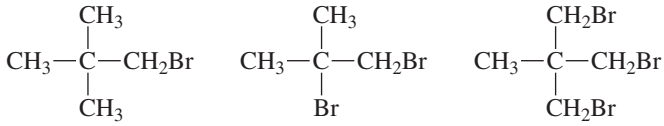
La **integración** indica el número *relativo* de protones que producen cada señal, no el número *absoluto*. En otras palabras, la integración no podría distinguir entre los siguientes dos compuestos porque ambos mostrarían una relación integral de (1 : 3).

1,1-dicloroetano
relación de protones = (1 : 3)

1,2-dicloro-2-metilpropano
relación de protones = (2 : 6) = (1 : 3)

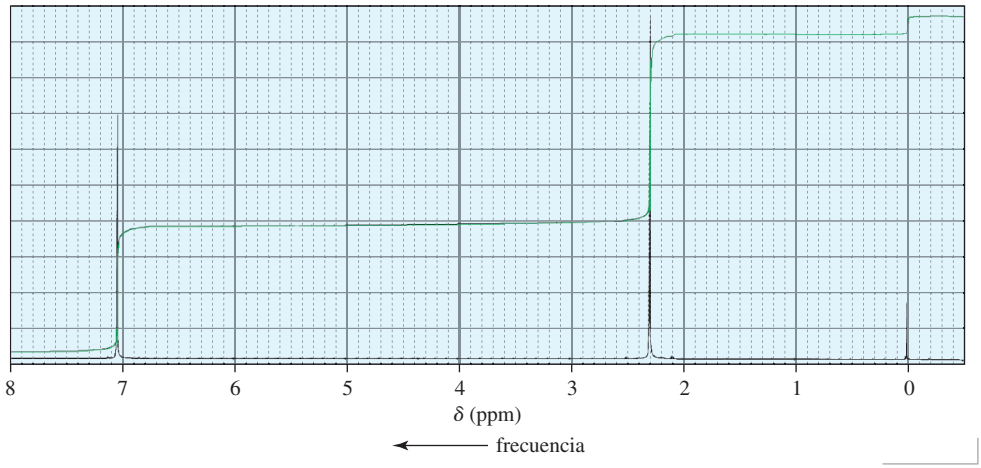
PROBLEMA 38♦

¿Cómo se distinguirían los siguientes compuestos con la relación integral de los espectros RMN de ^{1}H?



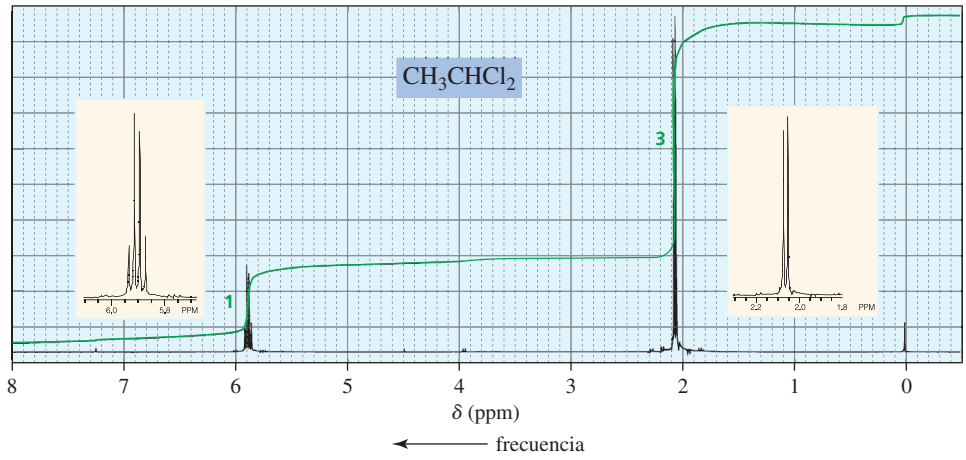
PROBLEMA 39♦

¿Cuál de los siguientes compuestos genera el espectro RMN de ^{1}H que se muestra a continuación?



10.27 EL DESDOBLAMIENTO DE SEÑALES CUMPLE LA REGLA DEL *N* + 1

Obsérvese que la forma de las señales en el espectro RMN de ^{1}H en la Figura 10.28 son diferentes de la forma de las señales en el espectro RMN de ^{1}H en la Figura 10.27. Las dos señales de la Figura 10.27 son **singletes**, es decir, cada uno se compone de un solo pico. En contraste, la señal para los protones del metilo en la Figura 10.28 (la señal de baja frecuencia) se desdobla en dos picos (**un doblete**), y la señal para el protón metino se desdobla en cuatro picos (**un cuadruplete**). (Las ampliaciones del doblete y del cuadruplete se muestran como inserciones en la Figura 10.28; los números de integración se muestran en verde.)



▲ Figura 10.28

Espectro RMN de ^{1}H del 1,1-dicloroetano. La señal de frecuencia más alta (debido a C*H*Cl_2) es un ejemplo de un cuadruplete; la señal de baja frecuencia (debido a CH_3) es un doblete.

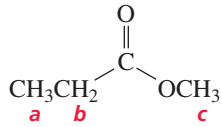
El desdoblamiento es causado por los protones unidos a carbonos *contiguos*. La división de una señal se explica por la **regla del *N* + 1**, donde *N* es el número de protones equivalentes unidos a carbonos *contiguos*, que no son equivalentes al protón que produce la señal. Ambas señales en la Figura 10.27 son singletes; los tres grupos metilo dan una sola señal que no se desdobla, porque están unidos a un carbono que no está unido a un hidrógeno; el grupo metileno también da una sola señal, ya que también está unido a un carbono que no está unido a un hidrógeno ($N = 0$, por lo que $N + 1 = 1$).

Por el contrario, el carbono contiguo al grupo metilo en la Figura 10.28 está unido a un protón ($CHCl_2$), por lo que la señal para los protones del metilo se desdobla en un doblete ($N = 1$, por lo que $N + 1 = 2$). El carbono contiguo al carbono unido al protón metino está unido a tres protones equivalentes (CH_3), por lo que la señal para el protón metino se divide en un cuadruplete ($N = 3$, por lo que $N + 1 = 4$).

El número de picos en una señal se llama **multiplicidad** de la señal. El desdoblamiento es siempre recíproco: si los protones ***a*** desdoblan a los protones ***b***, los protones ***b*** desdoblarán a los protones ***a***. Los protones ***a*** y ***b***, en este caso, son protones acoplados. Los protones acoplados desdoblan mutuamente sus señales. Nótese que *los protones acoplados están enlazados a los carbonos contiguos*.

Una señal RMN de ^{1}H se desdobla en $N + 1$ picos, donde N es el número de protones equivalentes enlazados a carbonos contiguos no equivalentes al protón que produce la señal.

Se debe tener presente que no es el número de protones que producen una señal los que determinan la multiplicidad de la señal; sino que es el número de protones unidos a los carbonos contiguos el que determina la multiplicidad. Por ejemplo, la señal para los protones ***a*** en un el siguiente compuesto se dividirá en tres picos (**un triplete**) porque el carbono adyacente está unido a dos protones. La señal para los protones ***b*** aparecerá como un cuadruplete porque el carbono adyacente está unido a tres protones, y la señal de los protones ***c*** será un singlete.



Una señal de un protón nunca se desdobla por protones equivalentes. Por ejemplo, el espectro de RMN de ^{1}H del bromometano muestra un singlete. Los tres protones metílicos son químicamente equivalentes y los protones químicamente equivalentes no desdoblan sus propias señales. Los cuatro protones en 1,2-dicloroetano son químicamente equivalentes, por lo que su espectro de RMN de ^{1}H también muestra un singlete.

Los protones acoplados están enlazados a carbonos contiguos.

Los protones acoplados desdoblan mutuamente sus señales.

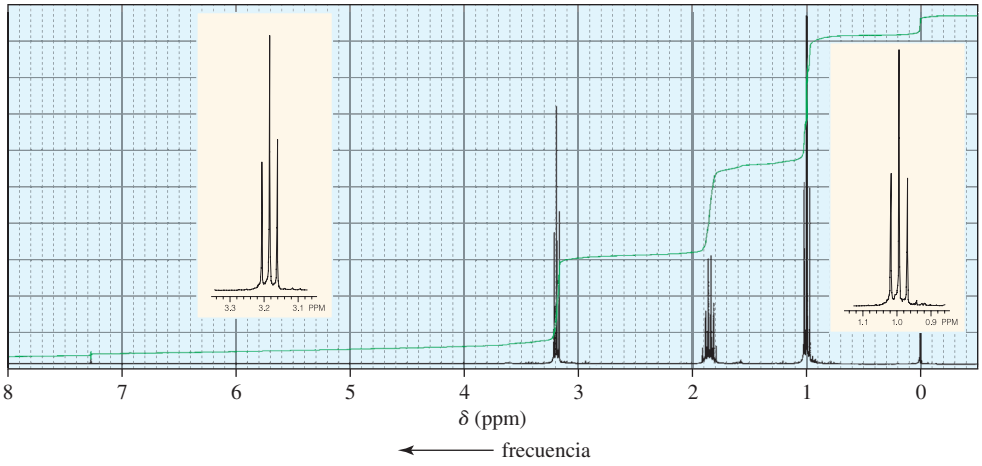
Los protones equivalentes no desdoblan sus propias señales.

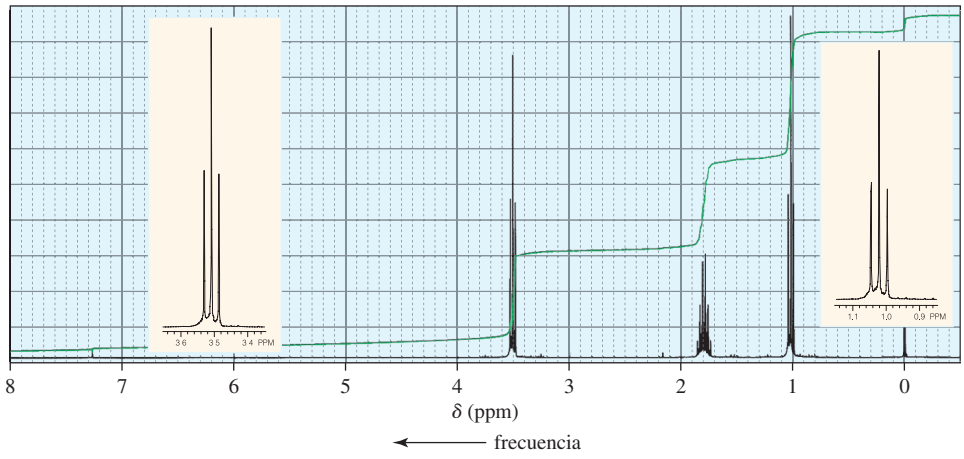
CH_3Br	$ClCH_2CH_2Cl$
bromometano	**1,2-dicloroetano**

cada compuesto muestra un singlete en su espectro RMN de 1H, porque los protones equivalentes no desdoblan sus propias señales

PROBLEMA 40♦

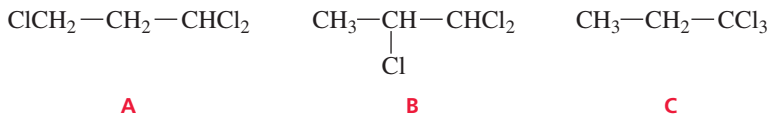
Uno de los espectros que se muestran a continuación es producido por el 1-cloropropano y otro por el 1-yodopropano. Identifique cada uno.





PROBLEMA 41♦

Explique cómo los siguientes compuestos, todos con la misma fórmula molecular, podrían distinguirse por sus espectros RMN de ^1H

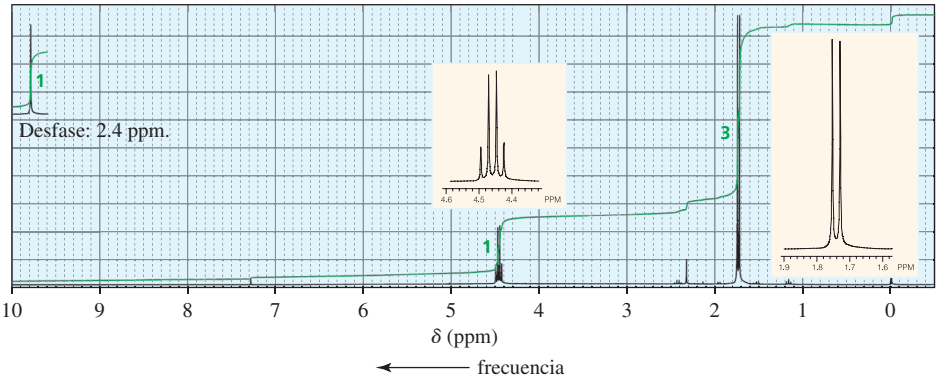


A B C

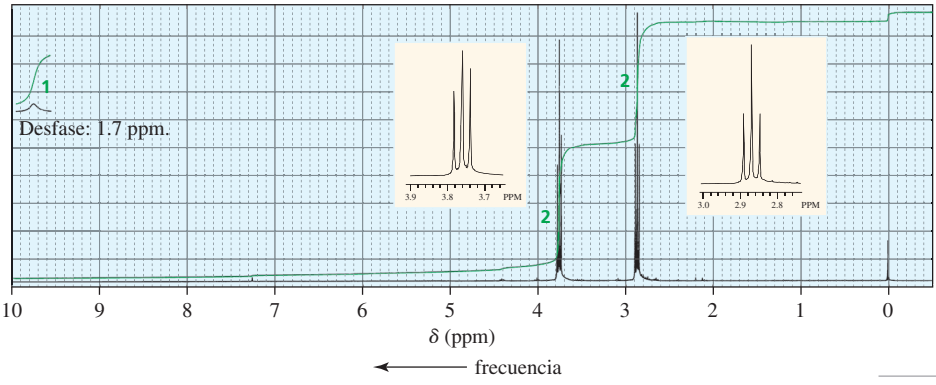
PROBLEMA 42♦

A continuación se muestran los espectros RMN de ^1H de dos ácidos carboxílicos con fórmula molecular $C_3H_5O_2Cl$. Identifique los ácidos carboxílicos. (La notación «desfase» significa que, para que fuera posible incluir la señal en el espectro, ésta se ha desplazado hacia la derecha por la cantidad indicada, así, la señal a 9,8 ppm está desfasada por 2,4 ppm, por lo que en la realidad tiene un desplazamiento químico de 9,8 + 2,4 = 12,2 ppm.)

a.



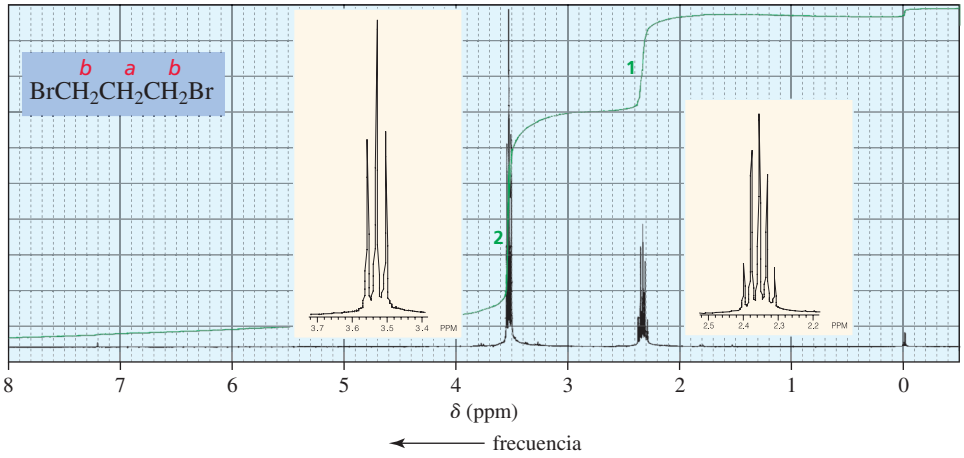
b.



10.28 EJEMPLOS DE ESPECTROS RMN DE ^{1}H

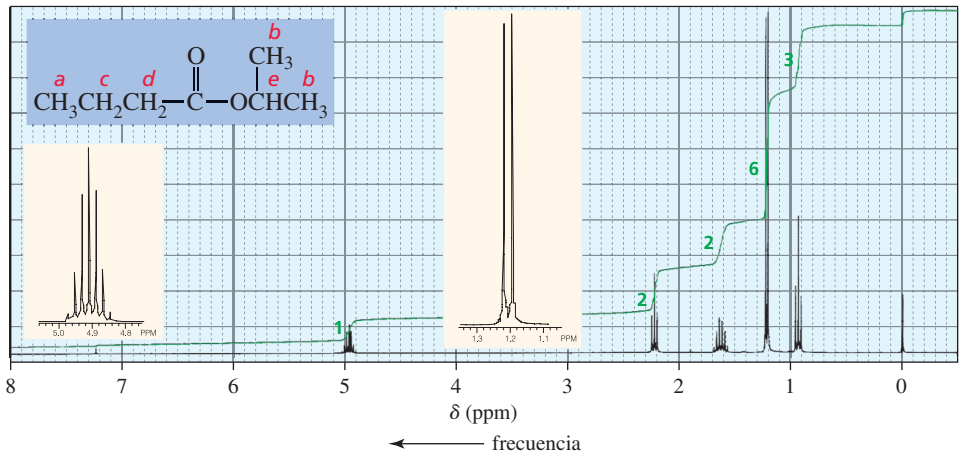
A continuación se presentarán algunos espectros RMN de ^{1}H, con objeto de ofrecer prácticas adicionales en el análisis de éstos espectros.

Hay dos señales en el espectro RMN de ^{1}H del 1,3-dibromopropano (Figura 10.29). La señal para los protones ***b*** se desdobla en un triplete por los protones ***a***. Los protones en los dos carbonos contiguos unidos al carbono ***a*** son protones equivalentes. Debido a que los dos conjuntos de protones son equivalentes, la regla $N + 1$ se aplica a ambos conjuntos al mismo tiempo, cuando se determina el desdoblamiento de la señal para los protones ***a***. En otras palabras, N es igual a la suma de los protones equivalentes en ambos carbonos. Por lo tanto, la señal para los protones ***a*** se divide en un quinteto ($4 + 1 = 5$). La integración confirma que dos grupos metileno contribuyen a la señal a más alta frecuencia porque demuestra que hay el doble de protones en relación con los que producen la señal de baja frecuencia.



▲ Figura 10.29
El espectro RMN de ^{1}H del 1,3-dibromopropano. El quintuplete corresponde a H_a y el triplete pertenece a H_b.

El espectro RMN de ^{1}H en la Figura 10.30 muestra cinco señales. La señal de los protones ***a*** está desdoblada en un triplete por los protones ***c***; y la señal de los protones ***b*** se divide en un doblete por los protones ***e***. La señal de los protones ***c*** se desdobla en un multiplete por los protones ***a*** y ***d*** (la regla $N + 1$ se aplica por separado a los protones ***a*** y ***d***). La señal de los protones ***d*** se divide en un triplete por los protones ***c***; y la señal de los protones ***e*** se divide en un septuplete por los protones ***b*** (la regla $N + 1$ se aplica simultáneamente a ambos conjuntos de protones ***b***).



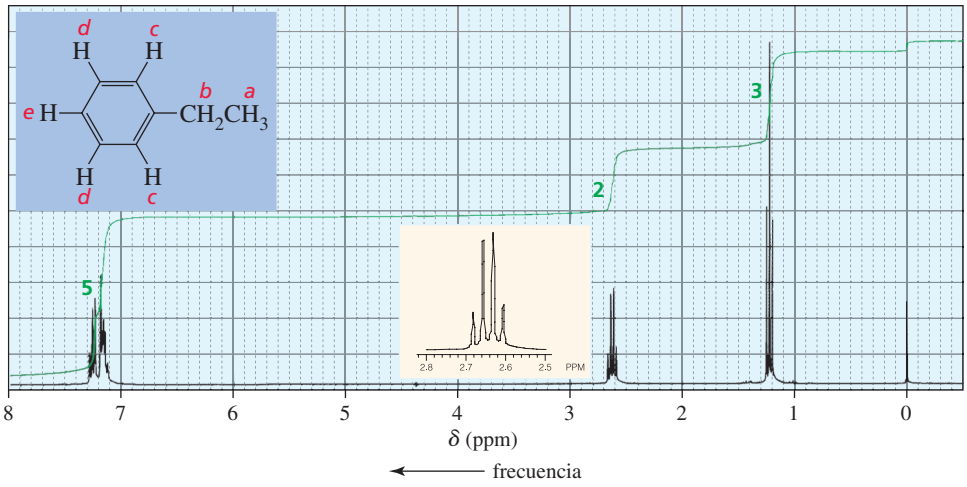
▲ Figura 10.30
Espectro RMN de ^{1}H del butanoato de isopropilo.

PROBLEMA 43

Indique el número de señales y la multiplicidad de cada señal en el espectro RMN de ^1H de cada uno de los siguientes compuestos:

a. $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2C$ **b.** $ICH_2CH_2CH_2Br$ **c.** $ClCH_2CH_2CH_2Cl$ **d.** $ICH_2CH_2CHBr_2$

El etilbenceno tiene cinco conjuntos de protones químicamente equivalentes (Figura 10.31). Se puede ver el triplete esperado para los protones ***a*** y el cuarteto de los protones ***b***. (Este es el patrón característico de un grupo etilo.) Los cinco protones unidos al anillo de benceno no poseen el mismo ambiente químico, por lo que se espera ver tres señales para ellos; una para los protones H_c, uno para los protones H_d, y uno para el protón H_e. Sin embargo, no se visualizan tres señales distintas porque sus ambientes químicos no son lo suficientemente diferentes para que puedan aparecen como señales separadas.



▲ **Figura 10.31**

Espectro RMN de ^1H del etilbenceno. Las señales para los protones ***c, d,*** y ***e,*** se superponen.

Las señales para los protones del anillo de benceno se producen en la región de 6,5 a 8,0 ppm (Tabla 10.6). Otros tipos de protones no suelen resonar en esta región, por lo que las señales en esta sección del espectro indican que el compuesto tiene una anillo bencénico. Por lo tanto, las señales entre 7,1 y 7,3 ppm en la Figura 10.31 son asignados a los protones del anillo de benceno.

Ahora se enumerará el tipo de información que puede obtenerse a partir de un espectro RMN de ^1H:

1. El número de señales indica el número mínimo de tipos diferentes de protones en el compuesto. (Podría haber más si hay una superposición de señales.)
2. La posición de una señal indica el tipo de proton(es) que produce la señal (metilo, metileno, metino, alílico, vinílico, benceno, etc.) y los tipos de sustituyentes vecinos.
3. La integración de la señal indica el número relativo de protones que producen la señal.
4. La multiplicidad de la señal ($N + 1$) indica el número de protones (N) unido a carbonos contiguos.

PROBLEMA 44

¿Cómo se podrían diferenciar los espectros RMN de ^1H para los cuatro compuestos con fórmula molecular $C_3H_6Br_2$?

PROBLEMA 45

Prediga los patrones de desdoblamiento de las señales dadas por cada uno de los compuestos del problema 31.

PROBLEMA 46

Describa el espectro RMN de ^{1}H que puede esperarse para cada uno de los siguientes compuestos, indicando las posiciones relativas de las señales:

a. $BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br$

b. $CH_3OCH_2CH_2CH_2Br$

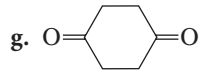
c. $CH_3CH_2OCH_2CH_3$

d. $CH_3CH_2OCH_2Cl$

e. $CH_3CHCHCl_2$ (Cl)

f. $CH_3OCH_2CH_2CH_2OCH_3$

g.

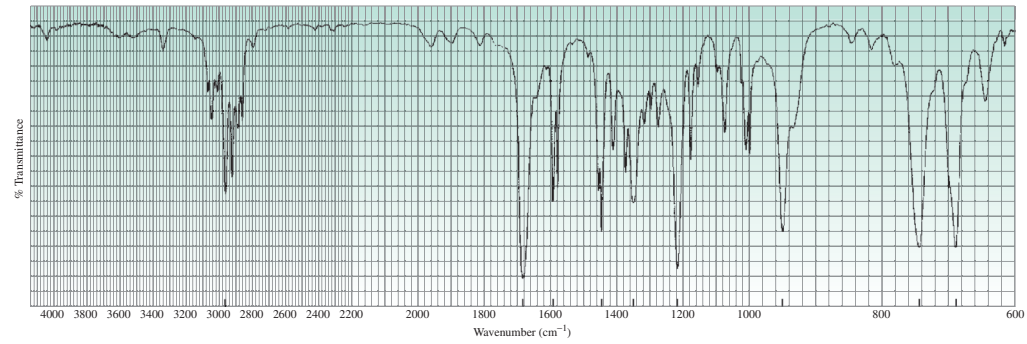


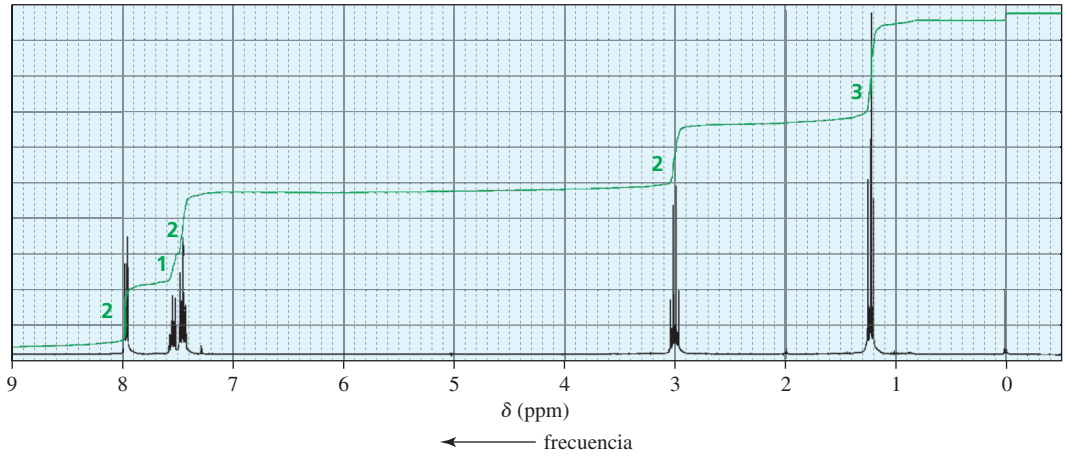
h. $CH_3CCH_2CH_3$ (CH_3 y Br)

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Resolución de la estructura química con espectros IR y RMN de ^{1}H

Identifique el compuesto con formula molecular $C_9H_{10}O$ que produce los espectros IR y RMN de ^{1}H que se muestran a continuación.



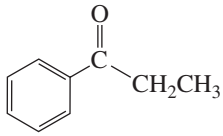


Una forma de abordar este tipo de problemas es identificar las características estructurales disponibles en espectro RMN de ^{1}H y luego usar la información de la fórmula molecular y el espectro IR para ampliar ese conocimiento.

Las señales en la región de 7,4 a 8,0 ppm del espectro de RMN indican un anillo de benceno; puesto que las señales integran para 5H, se sabe que es un anillo de benceno monosustituido. El triplete en ~1,2 ppm y el cuadruplete en ~3,0 ppm indica un grupo etilo que está unido a un grupo inductor de electrones.

A partir de la fórmula molecular y el espectro IR, se concluye que el compuesto es una cetona: tiene un grupo carbonilo en ~1680 cm^{-1}, con solo un oxígeno, y no existen bandas de absorción entre ~2820 y ~2720 cm^{-1}, lo que indica un grupo aldehído. La banda de absorción del grupo carbonilo está ubicada en una frecuencia más baja de lo habitual, lo cual sugiere que posee un cierto carácter de enlace simple como resultado de la deslocalización electrónica,

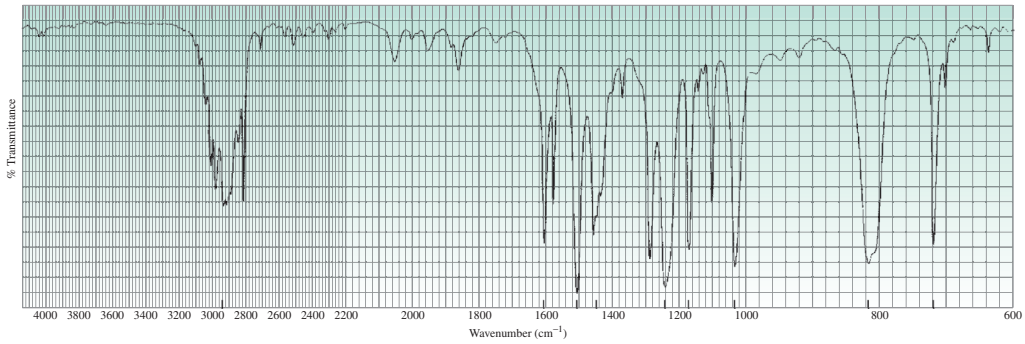
indicando que está unido a un carbono sp^2. Por lo que es posible concluir que el compuesto es la cetona que se muestra a continuación. La integración indica una proporción 5 : 2 : 3 que confirma esta respuesta.

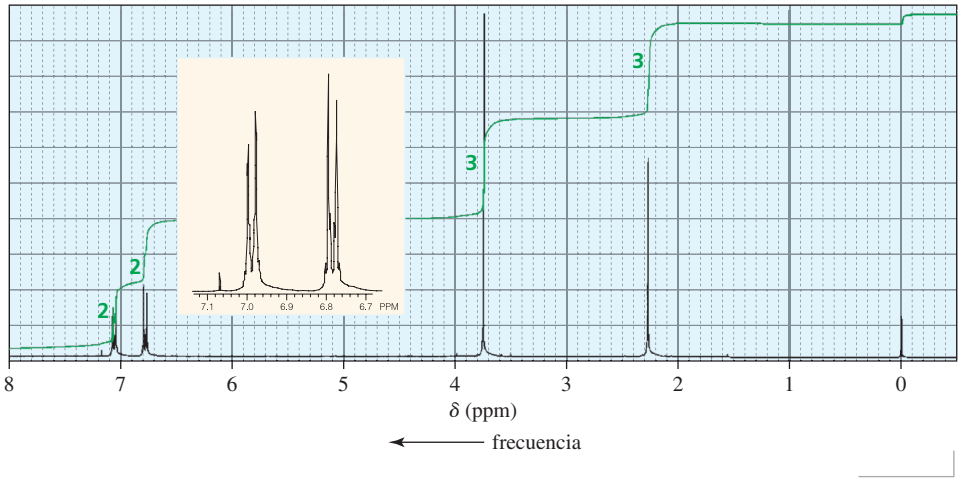


Ahora, se puede utilizar esta estrategia para resolver el Problema 47.

PROBLEMA 47♦

Identifique el compuesto con formula $C_8H_{10}O$ que produce el espectro IR y RMN de ^1H que se muestra a continuación.





10.29 ESPECTROSCOPIA RMN DE ^{13}C

El número de señales en un espectro **RMN de ^{13}C** indica los tipos de carbonos diferentes que posee el compuesto (tal como las señales de un espectro RMN de ^1H indican cuantos tipos de hidrógenos diferentes tiene el compuesto). Los principios de la espectroscopia RMN de ^1H y RMN de ^{13}C son esencialmente los mismos.

Una ventaja de la espectroscopia RMN de ^{13}C es que los desplazamientos químicos varían en un rango que está aproximadamente sobre las 220 ppm (Tabla 10.7), en comparación con las 12 ppm para los hidrógenos (Tabla 10.6). Esto significa que las señales de los carbonos en diferentes ambientes químicos son más fácilmente distinguibles. Por ejemplo, los datos en la Tabla 10.7 muestran que los grupos del aldehído (en el rango de 190 a 200 ppm) y la cetona (en el rango de 205 a 220 ppm) se pueden distinguir entre sí y de otros grupos carbonilos.

El compuesto de referencia utilizado en RMN de ^{13}C es el TMS, el mismo compuesto de referencia utilizado en RMN de ^{1}H. Habitualmente, en el análisis de un espectro de RMN de ^{13}C se divide la escala en cinco regiones y será útil recordar el tipo de carbonos que muestran señales de cada región.

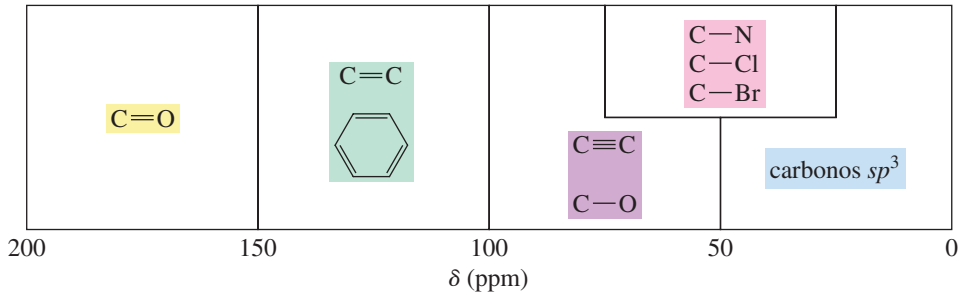
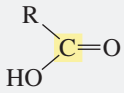
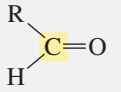
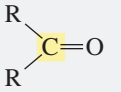
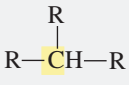
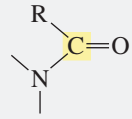
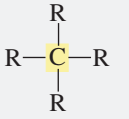
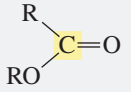


Tabla 10.7 Valores aproximados de desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^{13}C

Tipo de carbono	ppm	Tipo de carbono	ppm	Tipo de carbono	ppm	Tipo de carbono	ppm
$(CH_3)_4Si$	0	C≡C	70-90	C—Cl	25-50		175-185
R—CH_3	0-35	C≡N	110-120	C—N	40-60		190-200
R—CH_2—R	15-55	C=C	100-150	C—O	50-90		205-220
	25-55	C=N	150-170		165-175		
	30-40		110-170		165-175		
		C—I	–20-10				
		C—Br	10-40				

Una desventaja de las espectroscopia RMN de ^{13}C es que, a menos que se utilicen técnicas especiales, las señal RMN de ^{13}C *no* es proporcional al número de carbonos que producen la señal. Así, el número de carbonos que produce una señal RMN de ^{13}C en particular no puede ser determinada por los métodos rutinarios de integración.

El espectro RMN de ^{13}C del 2-butanol muestra cuatro señales (Figura 10.32), así, se conoce que hay carbonos en 4 ambientes químicos diferentes. Las posiciones relativas de las señales dependen de los mismos factores que determinan las posiciones relativas de las señales de los protones en un espectro RMN de ^{1}H: los carbonos en un entorno rico en electrones producen señales a bajas frecuencias, mientras que los carbonos cercanos a grupos que inducen electrones producen señales a frecuencias altas.

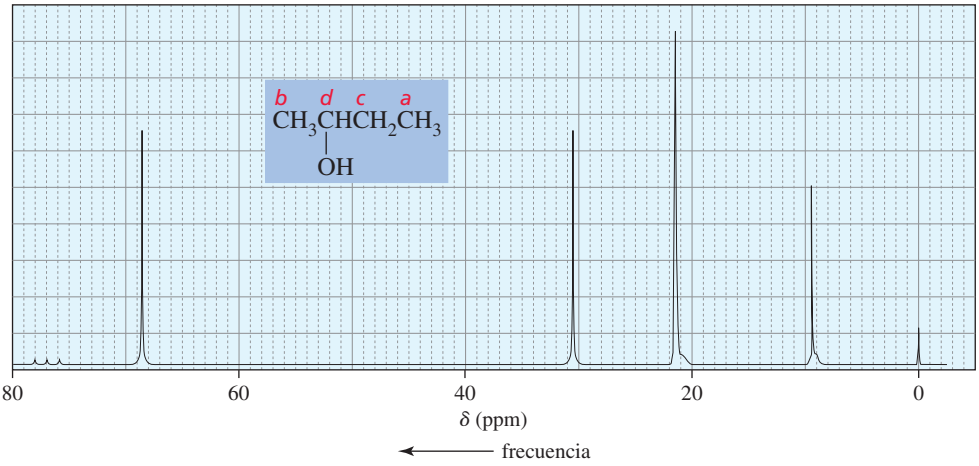


Figura 10.32
Espectro RMN de ^{13}C del 2-butanol.

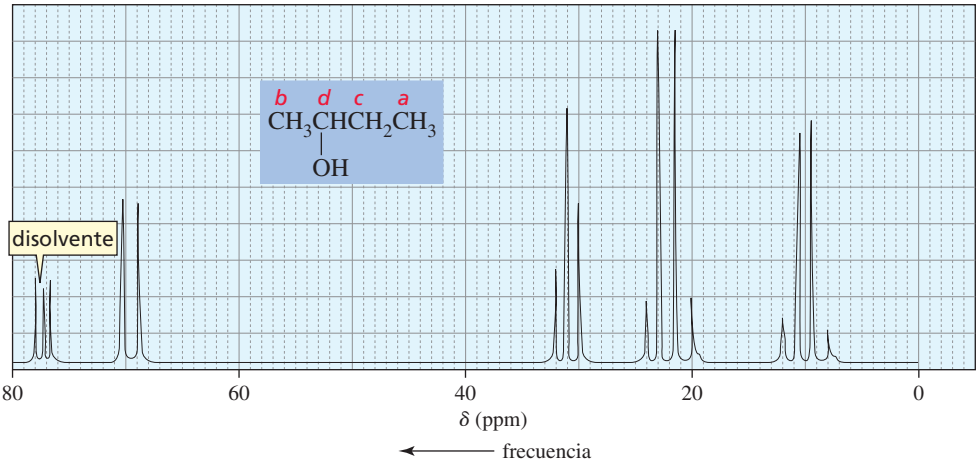
Esto significa que las señales de los carbonos del 2-butanol están en el mismo orden relativo que las señales de sus protones en el espectro RMN de ^{1}H.

Por lo tanto, el carbono del grupo metilo más alejado del grupo OH (aceptor de electrones) da la señal a la frecuencia más baja. El carbono del otro metilo aparece a continuación en orden creciente de frecuencias, seguido por el carbono del metileno; el carbono unido al grupo OH da la señal a la frecuencia más alta.

Las señales en RMN de ^{13}C, normalmente no se desdoblan por átomos de carbonos vecinos porque es poco probable que un carbono contiguo sea un ^{13}C ya que constituye sólo el 1,11 % del carbono de origen natural. Por lo tanto, en un espectro RMN de ^{13}C todas las señales son singletes (Figura 10.32).

Sin embargo, si el espectrómetro se realiza en *modo acoplado con el protón*, entonces, cada señal se desdoblará por los *hidrógenos* unidos al carbono que produce la señal. La multiplicidad de la señal se determina por la regla $N + 1$.

El espectro RMN de ^{13}C acoplado a protón para el 2-butanol se muestra en la Figura 10.33. Las señales para los carbonos metilo se desdoblan cada una en un cuadruplete porque cada carbono de metilo está unido a tres átomos de hidrógeno ($3 + 1 = 4$). La señal para el carbono de metileno se desdobla en un triplete debido a que el carbono está unido a dos átomos de hidrógeno ($2 + 1 = 3$), y la señal para el carbono unido al grupo OH se divide en un doblete porque el carbono está unido a un hidrógeno ($1 + 1 = 2$). (La señal a 77 ppm es producida por el disolvente, $CDCl_3$).



Si el espectrómetro trabaja en modo RMN de ^{13}C acoplado a protón, en el espectro se observa el desdoblamiento de la señal del carbono debida a los protones directamente unidos a él.

▲ Figura 10.33

Espectro RMN de ^{13}C acoplado a protón, para el 2-butanol. Cada señal se desdobla por los hidrógenos unidos al carbono que produce la señal, de acuerdo con la regla $N + 1$.

PROBLEMA 48

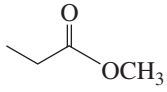
Para cada uno de los siguientes compuestos:

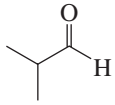
a. ¿Cuántas señales aparecen en su espectro RMN de ^{13}C?

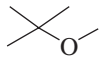
b. ¿Qué señal aparece en la frecuencia más baja?

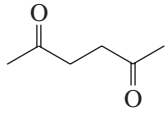
1. $CH_3CH_2CH_2Br$

2. CH_3CHCH_3 (Br)

3. 

4. 

5. 

6. 

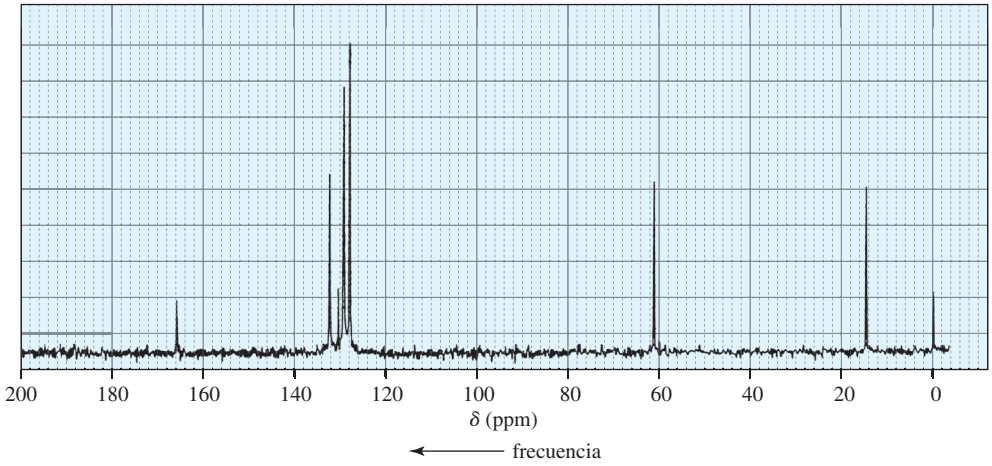
PROBLEMA 49

Describa el espectro RMN de ^{13}C acoplado a protón, para los compuestos 1, 2, y 4, del problema 48, indicando las posiciones relativas de las señales.

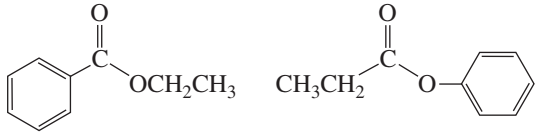
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Resolución de la estructura química con un espectro RMN de ^{13}C

Identifique el compuesto con fórmula molecular $C_9H_{10}O_2$, que da el siguiente espectro RMN de ^{13}C:



Primero se deben seleccionar las señales que se pueden identificar fácilmente. Por ejemplo, la señal para el carbono del carbonilo a 166 ppm y los dos oxígenos en la fórmula molecular indican que el compuesto es un éster. Las cuatro señales a aproximadamente 130 ppm sugieren que el compuesto tiene un anillo de benceno con un solo sustituyente. (Una señal es para el carbono al que está unido el sustituyente, otra es para los dos carbonos contiguos, y así sucesivamente). Restando esos fragmentos (C_6H_5 y CO_2) a la fórmula molecular del compuesto queda C_2H_5, la fórmula molecular de un sustituyente etilo. Por lo tanto, se sabe que el compuesto es uno de los dos compuestos siguientes.

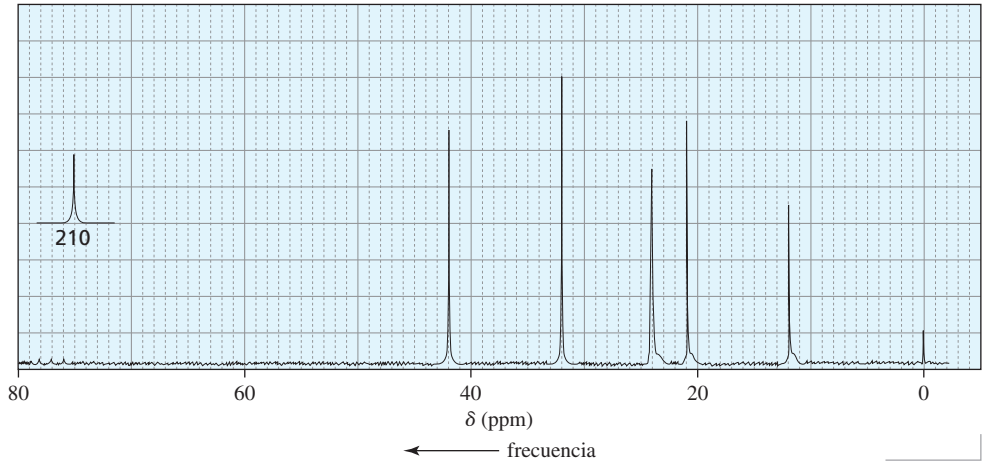


Puesto que la señal para el grupo metileno está en ~60 ppm, debe ser contiguo a un oxígeno. Por lo tanto, el compuesto es el de la izquierda.

Ahora, se puede utilizar esta estrategia para resolver el Problema 50.

PROBLEMA 50♦

Identifique el compuesto con fórmula molecular $C_{11}H_{22}O$, que produce el espectro RMN de ^{13}C que se muestra a continuación.



La RMN utilizada en medicina se conoce como «Imágenes por Resonancia Magnética»

La técnica RMN se ha convertido en una herramienta importante en diagnóstico médico, ya que permite a los médicos examinar las estructuras y órganos internos sin recurrir a la cirugía o a la nociva radiación ionizante de los rayos X. Cuando se introdujo la técnica RMN por primera vez en la práctica clínica, en 1981, la selección de un nombre apropiado fue motivo de cierto debate. Como muchas personas asocian la palabra nuclear con la radiación nociva o radiactividad, la «N» fue eliminada de la aplicación médica de RMN, que se conoce como **imágenes por resonancia magnética** (**MRI** por sus siglas en inglés). El espectrómetro se llama **escáner MRI**.

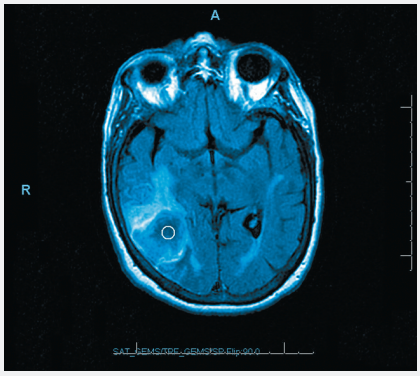
Un escáner MRI consiste de un imán lo suficientemente grande como para rodear una persona, junto con un aparato para excitar los núcleos, modificar el campo magnético, y recibir las señales. (En comparación, el espectrómetro de RMN utilizado por los químicos es sólo lo suficientemente grande para acomodar un tubo de vidrio de 5 mm). Los diferentes tejidos producen diferentes señales, que se separan en componentes. A cada componente se le puede atribuir una ubicación específica dentro de la parte del cuerpo que está siendo escaneada, de modo que se genera un conjunto de imágenes del volumen escaneado. El escáner MRI puede producir una imagen que muestra cualquier sección transversal del cuerpo, independientemente de la posición de la persona dentro de la máquina, y solo tarda, en promedio, unos dos minutos para obtenerse.

La mayoría de las señales en una resonancia magnética se originan a partir de los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua porque los tejidos contienen mucho más de estos hidrógenos que hidrógenos de compuestos orgánicos. La variación de la señal entre los diferentes órganos, así como la variación entre el tejido sano y enfermo, se debe a las diferentes formas en que el agua está unida a los diferentes tejidos. Las imágenes por resonancia magnética, por lo tanto, pueden proporcionar mucha más información que las imágenes obtenidas por otros medios.

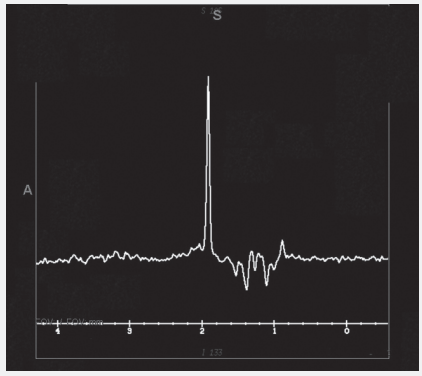
Por ejemplo, la MRI puede proporcionar imágenes detalladas de los vasos sanguíneos. Los fluidos, como la sangre, responden de manera diferente a la excitación en un escáner de MRI que los tejidos estacionarios, y con el procesado apropiado dará como resultado la visualización de solo los fluidos móviles. La calidad de estas imágenes es lo suficientemente alta para que, a menudo, se elimine la necesidad de usar otras técnicas de diagnóstico más invasivas.

La versatilidad de la MRI se ha mejorado mediante el uso de gadolinio como agente de contraste. El gadolinio modifica el campo magnético en sus inmediaciones, alterando la señal procedente de hidrógenos cercanos. La distribución de gadolinio que se difunde en las venas de un paciente, puede ser afectada por ciertos procesos de enfermedad como el cáncer y la inflamación. Cualquier patrón anormal de distribución se revela en las imágenes de resonancia magnética.

Un tumor cerebral y un absceso cerebral pueden tener apariencias muy similares en una resonancia magnética. La supresión de la señal del agua hace que sea posible detectar las señales de compuestos específicos tales como colina y acetato. Un tumor producirá una señal de colina elevada, mientras que un absceso es más probable que produzca una señal elevada de acetato.



El círculo blanco indica una lesión cerebral que podría ser causada por un tumor (niveles elevados de colina) o un absceso (niveles elevados de acetato).



El pico principal en el espectro corresponde al acetato, apoyando el diagnóstico de un absceso.

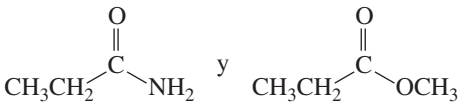
CONCEPTOS A RECORDAR

- La **espectrometría de masas** permite determinar la *masa molecular* y la *fórmula molecular* de un compuesto y algunas de sus características estructurales.
- El **ion molecular** (**un catión radical**) que se forma mediante la eliminación de un electrón de la molécula, puede romperse. Los enlaces con mayor probabilidad de romperse son los más débiles y los que dan lugar a la formación de los productos más estables.
- Un **espectro de masas** es un gráfico de la abundancia relativa de cada fragmento cargado positivamente frente a su valor *m*/*z*. El valor *m*/*z* del ion molecular (M) da la masa molecular del compuesto.
- Los picos con menores valores de *m*/*z* (picos de **iones fragmento**) representan fragmentos del ion molecular, cargados positivamente. El **pico base** es el pico de mayor abundancia. Es el fragmento más estable.
- La **regla del 13** permite determinar posibles fórmulas moleculares a partir del valor de *m*/*z* del ion molecular.
- Los espectrómetros de masas de alta resolución determinan la masa molecular exacta, lo que permite determinar la fórmula molecular de un compuesto.
- El pico M + 1 se produce debido a la presencia del isótopo natural ^{13}C.
- Si el pico M + 2 es un tercio de la altura del pico M, el compuesto contiene un átomo de cloro; si el pico M y el pico M + 2 son de la misma altura, el compuesto contiene un átomo de bromo.
- El bombardeo de electrones arrancará con mayor probabilidad un electrón de un par solitario.
- La **espectroscopia** es el estudio de la interacción de la materia y la **radiación electromagnética**.
- La radiación de alta energía se asocia con *frecuencias altas*, *grandes números de ondas*, y *longitudes de onda cortas*.
- La **espectroscopia infrarroja (IR)** identifica los tipos de grupos funcionales en un compuesto. Para absorber radiación IR, el momento dipolar del enlace debe cambiar cuando se produce la vibración.
- Se necesita más energía para estirar un enlace que para flexionarlo.
- Los enlaces más fuertes muestran **bandas de absorción** a números de ondas más altos.
- La posición de una banda de absorción depende del orden de enlace, la hibridación, el efecto inductivo y la donación de electrones, la deslocalización de electrones, y los enlaces de hidrógeno.
- La intensidad de una banda de absorción depende del cambio del momento dipolar (enlaces más polares muestran absorciones más intensas) y el número de enlaces que dan lugar a la absorción.
- La forma de una banda de absorción depende de los enlaces de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno varían en intensidad, por lo que los grupos que forman enlaces de hidrógeno muestran bandas de absorción más anchas.
- La **espectroscopia ultravioleta y visible (UV/Vis)** proporcionan información sobre compuestos con dobles enlaces conjugados (cuantos más dobles enlaces conjugados posea un compuesto, más grande será el valor de λ_{max} a la que ocurre la absorción).
- La luz UV tiene mayor energía que la luz visible, cuanto más corta sea la longitud de onda, mayor es la energía.
- La **espectroscopia RMN** identifica el entramado carbono-hidrógeno de un compuesto orgánico.
- Cada conjunto de protones químicamente equivalentes produce una señal, por lo que el número de señales en un espectro RMN de ^{1}H indica el número de diferentes tipos de protones que hay en un compuesto (a menos que existan señales superpuestas).
- El **desplazamiento químico** (δ) es una medida de hasta qué punto se encuentra la señal respecto a la señal de referencia del TMS. Señales de baja frecuencia tienen valores δ pequeños (ppm); señales de alta frecuencia tienen grandes valores δ.
- Cuanto mayor sea el campo magnético «sentido» por el protón, mayor es la frecuencia de su señal.
- La densidad electrónica del entorno en el que se encuentra el protón lo **apantalla** del campo magnético aplicado. Por lo tanto, un protón en un entorno denso en electrones muestra una señal a una frecuencia menor que un protón próximo a grupos inductores de electrones.
- En un entorno similar, el desplazamiento químico de un protón metino está a una frecuencia más alta que el desplazamiento químico de los protones de metileno, que están a una frecuencia más alta que el desplazamiento químico de los protones metilo.
- **La integración** indica el número relativo de protones que producen cada señal.
- **La multiplicidad** de una señal indica el número de protones enlazados a los carbonos contiguos. La multiplicidad cumple la regla del $\boldsymbol{N+1}$, donde N es el número de protones unidos a un carbono contiguo.
- Los protones acoplados desdoblan sus señales de forma recíproca.
- El número de señales en un espectro RMN de ^{13}C corresponde al número de carbonos diferentes presentes en el compuesto. Los carbonos, en ambientes ricos en electrones, producen señales a bajas frecuencias, mientras que los carbonos cercanos a grupos inductores de electrones producen señales a altas frecuencias.
- Las señales de RMN de ^{13}C no se desdoblan directamente por los protones unidos directamente, a menos que el espectrómetro trabaje en modo acoplado con protón.

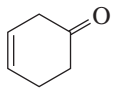
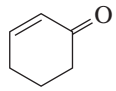
PROBLEMAS

51. En el espectro de masas de los siguientes compuestos, ¿cuál sería el pico más intenso: el pico a $m/z = 57$ o el pico a $m/z = 71$?
a. 3-metilpentano **b.** 2-metilpentano

52. Para cada uno de los siguientes pares de compuestos, identifique una banda de absorción IR que podría utilizarse para distinguir entre ellos:
a. $CH_3CH_2CH_2OH$ y $CH_3CH_2OCH_3$

b.  y

c. $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$ y $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3$

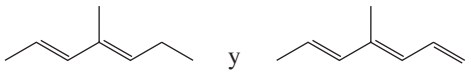
d.  y 

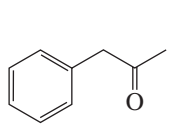
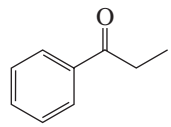
53. Dibuje la estructura de un hidrocarburo saturado que tenga un ion molecular con un valor m/z de 128.

54. Un compuesto da un espectro de masas con sólo tres picos a $m/z = 77$ (40 %), 112 (100 %), y 114 (33 %). Identifique el compuesto

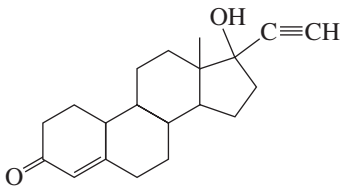
55. ¿Qué hidrocarburos que contienen un anillo de seis miembros tendrán un pico de ion molecular a $m/z = 112$?

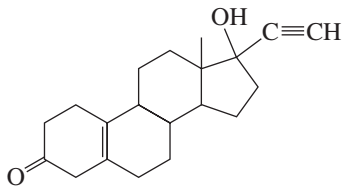
56. ¿Cómo se podría utilizar la espectroscopia UV para distinguir entre los compuestos en cada uno de los siguientes pares?

a.  y

b.  y 

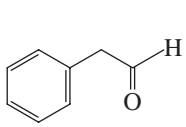
57. El Norlutin y el Enovid son cetonas que suprimen la ovulación. En consecuencia, se han utilizado clínicamente como anticonceptivos. ¿Para cuál de estos compuestos se esperaría una absorción infrarroja carbonilo (tensión C═O) en una frecuencia más alta? Explíquelo.

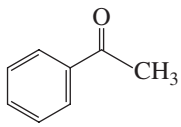

Norlutin®

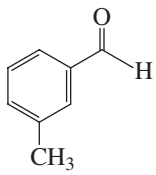

Enovid®

58. Prediga las intensidades relativas para el pico del ion molecular, el pico M + 2, y el pico M + 4 para un compuesto que contiene dos átomos de bromo.

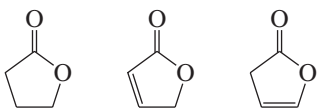
59. Un compuesto es conocido por ser uno de los que se muestran a continuación. ¿Qué bandas de absorción de su espectro IR permiten identificar este compuesto?


A


B


C

60. De los compuestos siguientes, ordene de mayor a menor número de ondas para sus bandas de absorción de C—O:



61. ¿Cómo puede la RMN de ^1H ser utilizada para demostrar que la adición de HBr a propeno sigue la regla que dice que el electrófilo se suma al carbono enlazado a más hidrógenos?

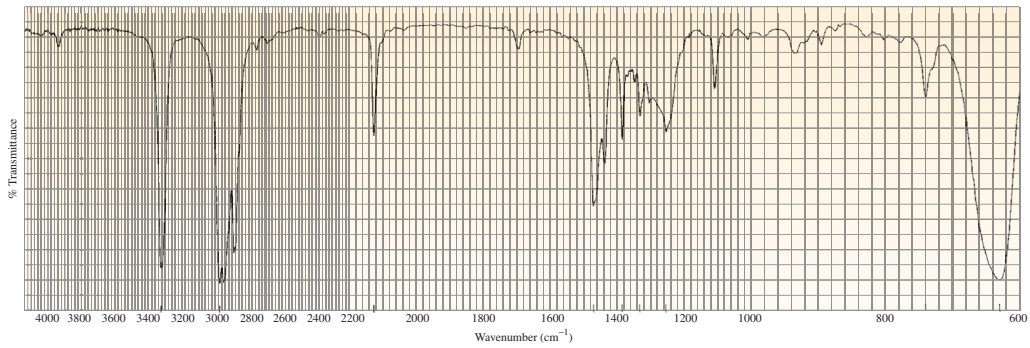
62. Hay cuatro ésteres con fórmula molecular $C_4H_8O_2$. ¿Cómo pueden ser distinguidos por RMN de ^1H?

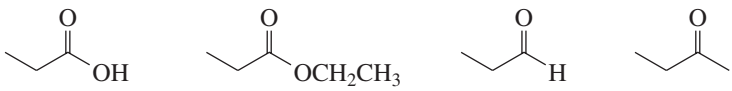
63. ¿Sería mejor utilizar espectroscopía de RMN de ^1H o RMN de ^{13}C para distinguir entre 1-buteno, *cis*-2-buteno y 2-metilpropeno? Explique la respuesta.

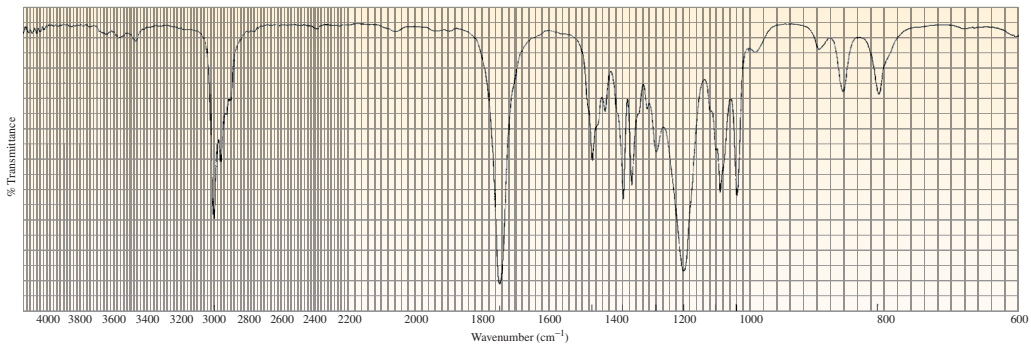
64. El compuesto **A**, con fórmula molecular C_4H_9Cl, muestra dos señales en su espectro RMN de ^{13}C. El compuesto **B**, un isómero del compuesto **A**, muestra cuatro señales, y en el modo acoplado a protón, la señal más alejada al campo bajo es un doblete. Identifique los compuestos **A** y **B**.

65. Cada uno de los espectros IR que se presentan a continuación está acompañado por un conjunto de cuatro compuestos. En cada caso, indique ¿cuál de los cuatro compuestos es el responsable del espectro mostrado?

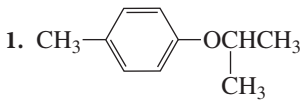
a. $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$ $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$ $CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$

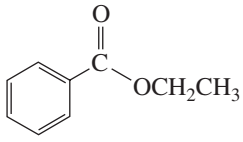


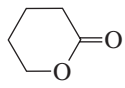
b. 



66. ¿Cuantas señales se producen para cada uno de los siguientes compuestos, en:
a. su espectro RMN de ^1H? **b.** su espectro RMN de ^{13}C?

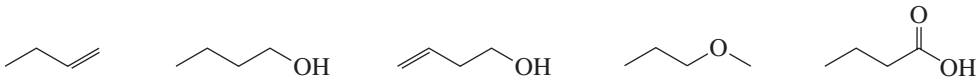
1. 

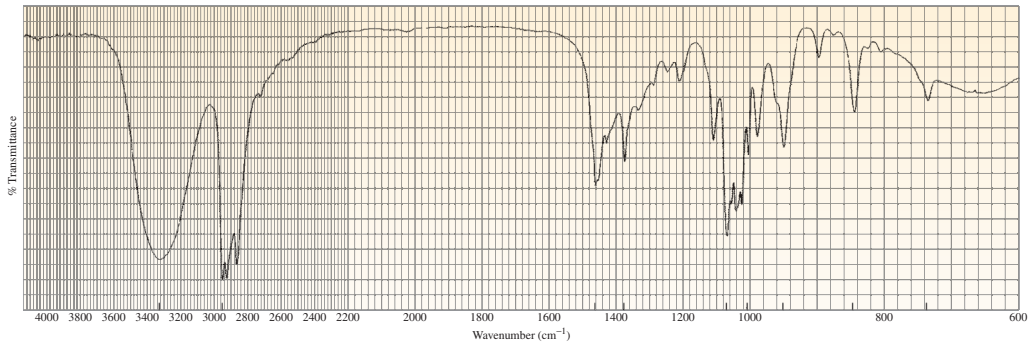
2. 

3. 

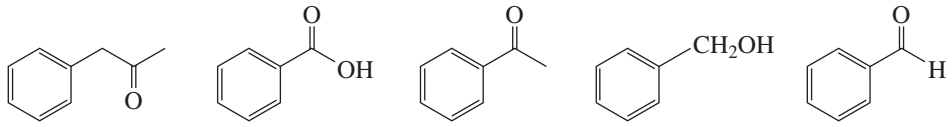
4.

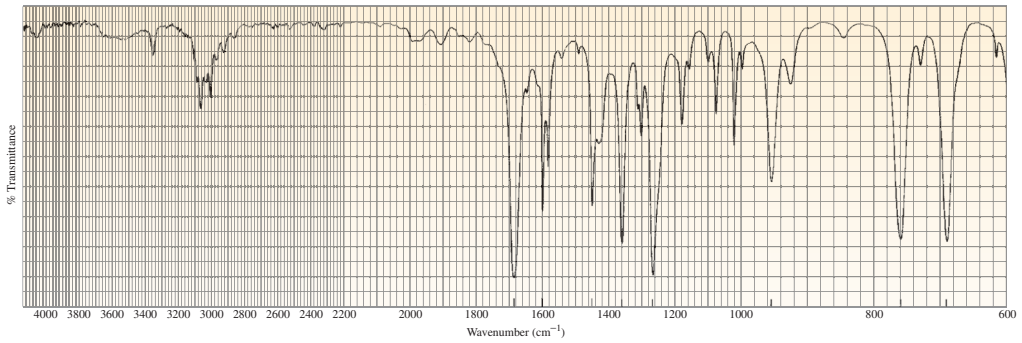
67. A continuación se muestran cinco compuestos para cada uno de los espectros IR. Indique cuál de los cinco compuestos es el responsable de cada espectro.

a. 

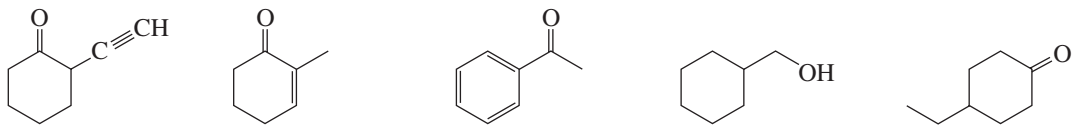


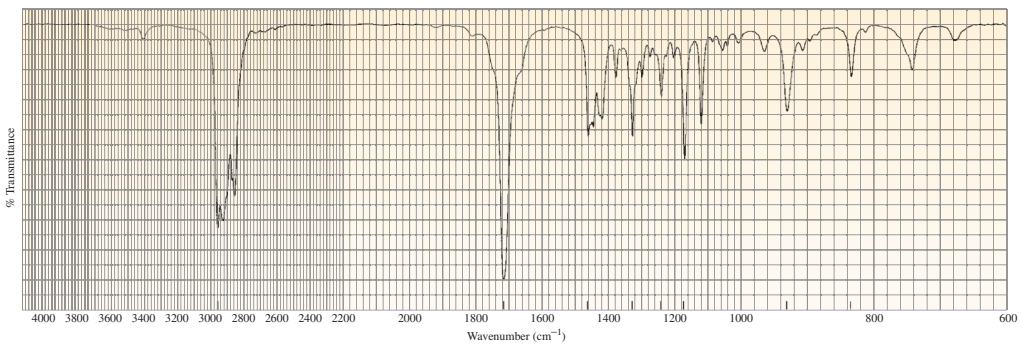
b.



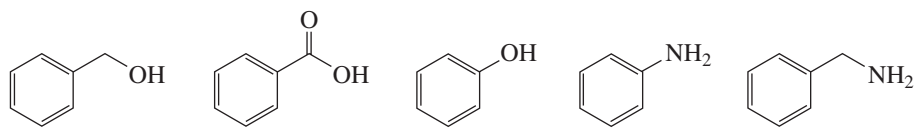


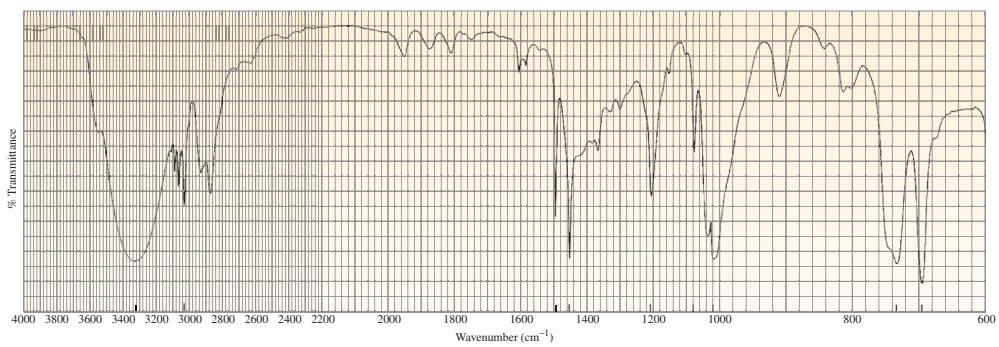
c.





68. ¿Cuál de los siguientes cinco compuestos produjo el espectro IR mostrado a continuación?





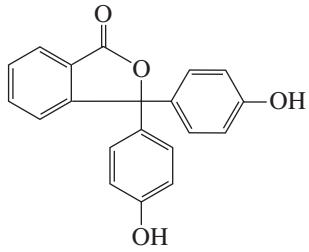
69. Identifique cada uno de los siguientes compuestos a partir de sus datos de RMN de ^1H y su formula molecular. El número de hidrogenos responsables para cada señal se muestra entre paréntesis.

a. $C_4H_8Br_2$ 1,97 ppm (6) singlete
3,89 ppm (2) singlete

b. C_8H_9Br 2,01 ppm (3) doblete
5,14 ppm (1) cuadruplete
7,35 ppm (5) multiplete ancho

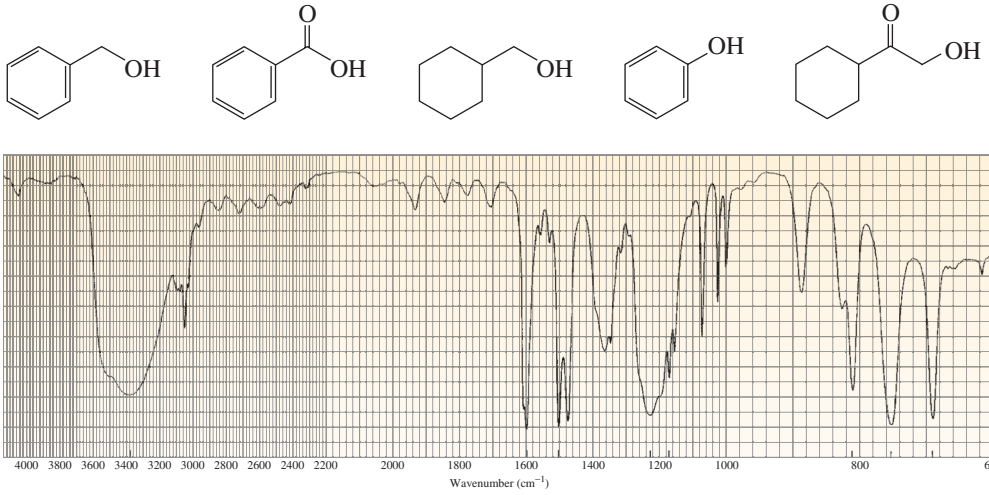
c. $C_5H_{10}O_2$ 1,15 ppm (3) triplete
1,25 ppm (3) triplete
2,33 ppm (2) cuadruplete
4,13 ppm (2) cuadruplete

70. La fenolftaleína es un indicador ácido-base. En disoluciones de pH < 8,5 es incolora; en disoluciones de pH > 8,5 es de color fucsia. Explique el cambio de color.



fenolftaleína

71. ¿Cuál de los siguientes cinco compuestos produjo el espectro IR mostrado a continuación?



72. ¿Cómo podría la espectroscopia IR distinguir entre el 1-hexino, 2-hexino y 3-hexino.

73. Dibuje la estructura del ácido carboxílico que produce un ion molecular con un valor *m*/*z* de 116.

74. Rotule cada conjunto de protones químicamente equivalentes, usando una ***a*** para el conjunto que estará a la frecuencia más baja (más lejos del campo alto) en el espectro de RMN ^{1}H, ***b*** para la siguiente más baja, y así sucesivamente. Indique la multiplicidad de cada señal.

a. CH_3CHNO_2 (CH_3)

b. $CH_3CH_2CH_2OCH_3$

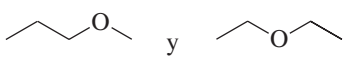
c. $CH_3CH(CH_3)C(=O)CH_2CH_2CH_3$

d. $CH_3CH_2CH_2C(=O)CH_2Cl$

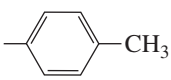
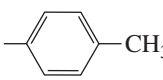
e. $ClCH_2C(CH_3)CHCl_2$

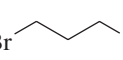
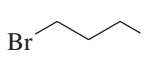
f. $ClCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$

75. ¿Cómo podría la RMN de ^{1}H distinguir entre los compuestos de cada una de las siguientes parejas?

a.  y

b. $CH_3CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ y $CH_3C(CH_3)CH_2CH_3$

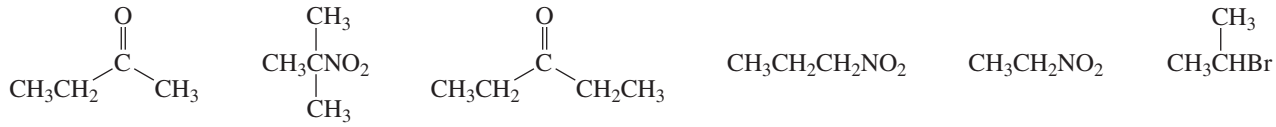
c. CH_3O–  –CH_3 y CH_3–  –CH_3

d. Br–  –Br y Br–  –NO_2

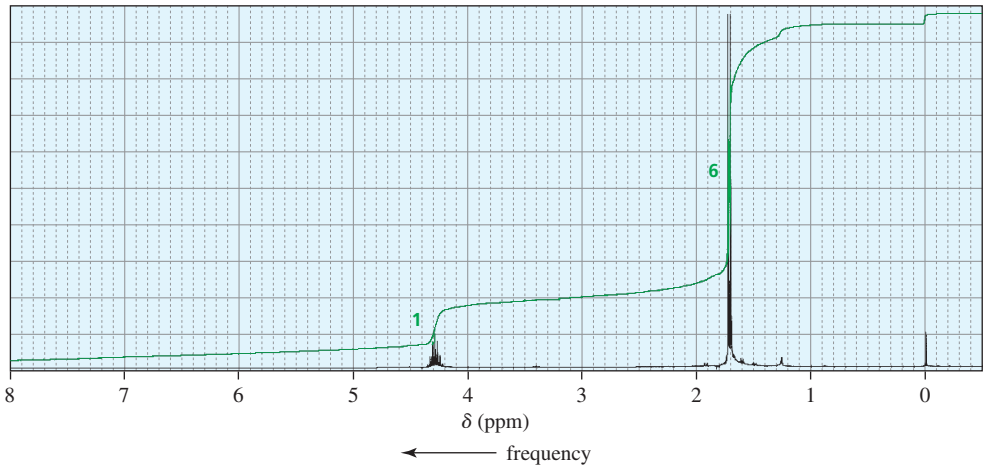
e. $CH_3C(=O)C(CH_3)(OCH_3)CH_3$ y $CH_3C(OCH_3)(OCH_3)CH_3$

f. y

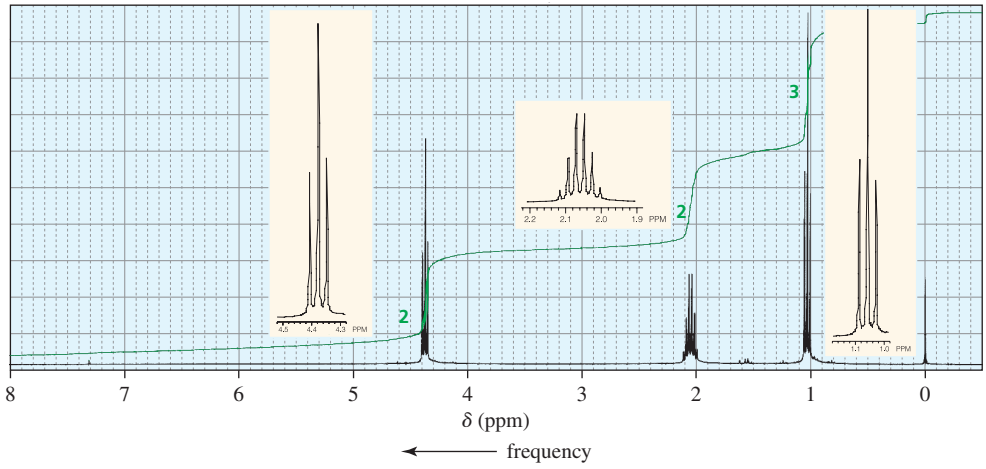
76. Asocie cada uno de los espectros RMN de ^1H con uno de los siguientes compuestos:



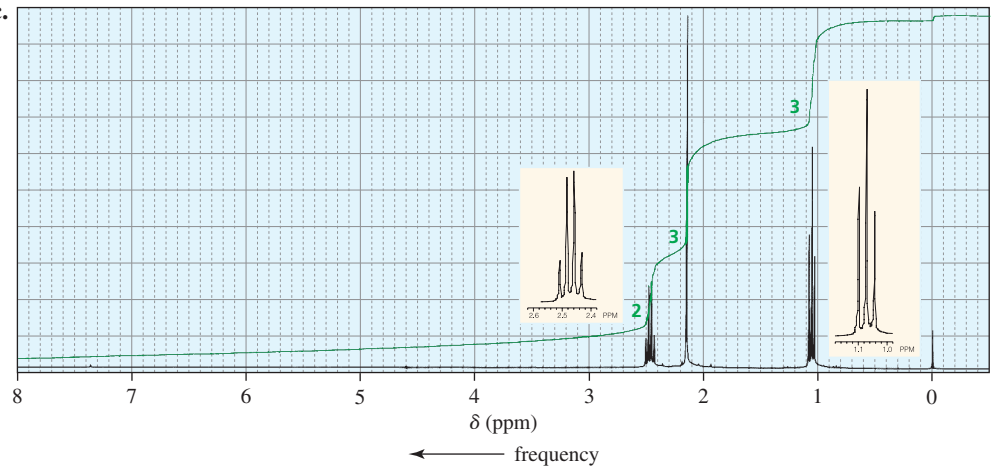
a.



b.



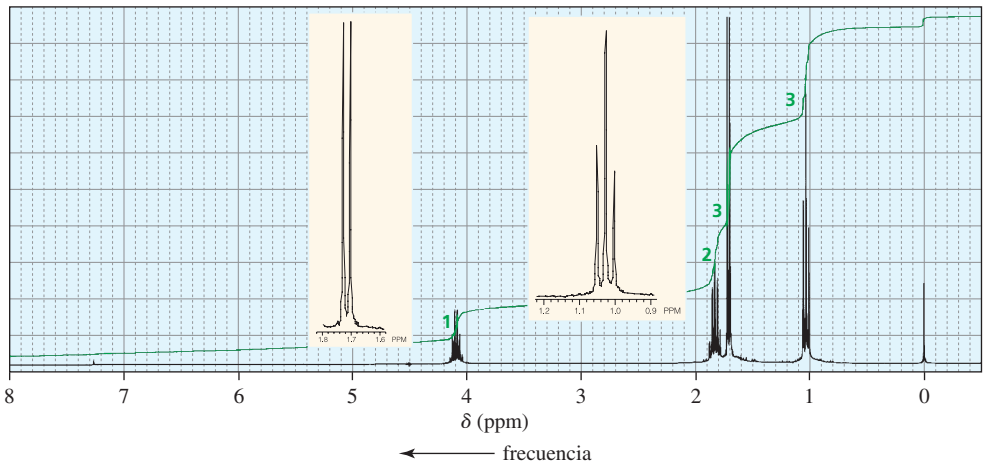
c.



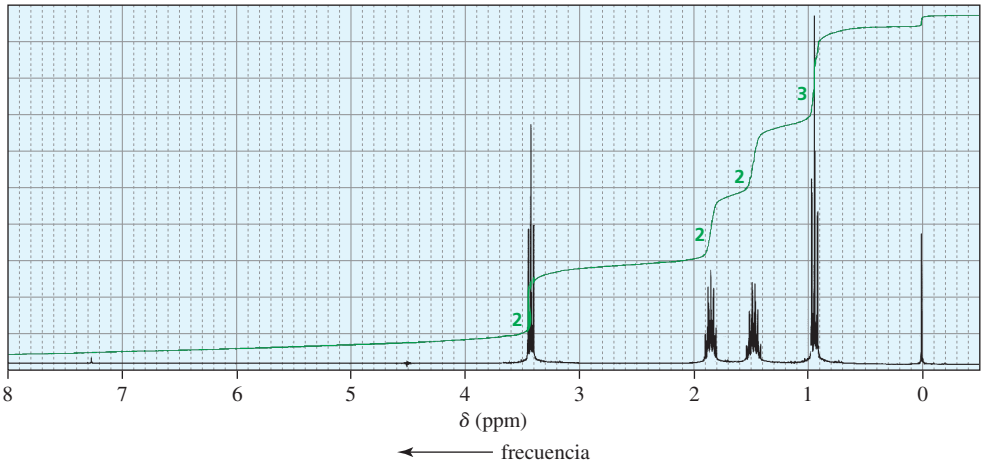
77. Determine las proporciones de protones químicamente no equivalentes en un compuesto, si los saltos de la curva de integración miden 40,5; 27,13 y 118 mm, de izquierda a derecha en el espectro. Dibuje la estructura de un compuesto cuyo espectro RMN de ^1H mostraría estas integrales en el orden observado.

78. Se muestran a continuación los espectros RMN de ^1H de tres isómeros de fórmula molecular C_4H_9Br. Identifique el espectro que produce cada isómero.

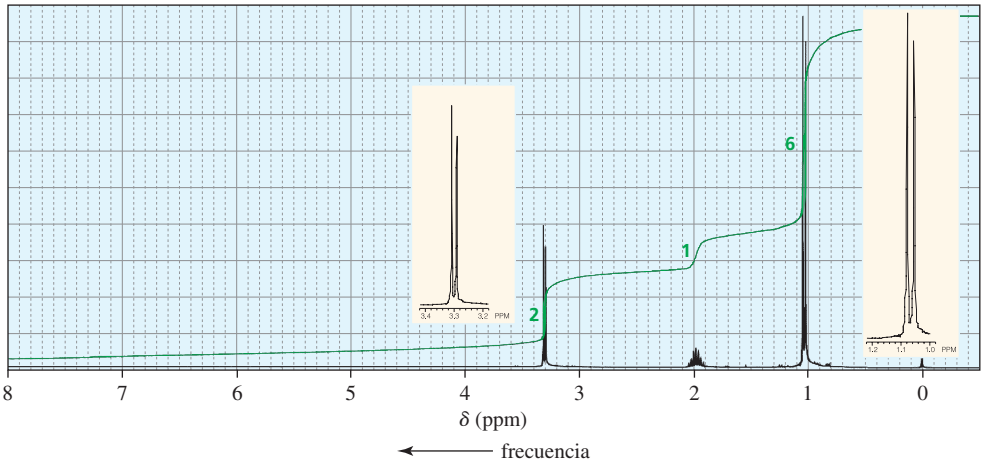
a.



b.

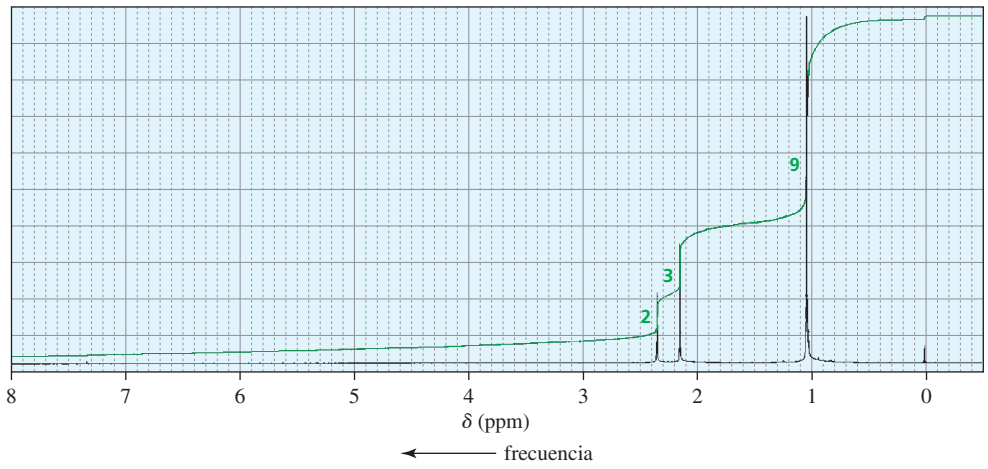


c.

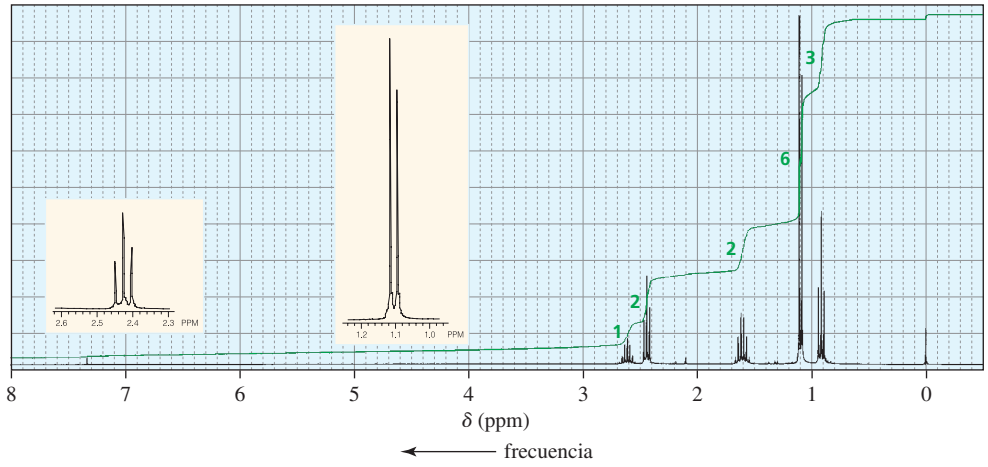


79. Se muestran a continuaciónos espectros RMN de ^1H de tres isómeros de fórmula molecular $C_7H_{14}O$. Identifique al isómero que produce cada espectro.

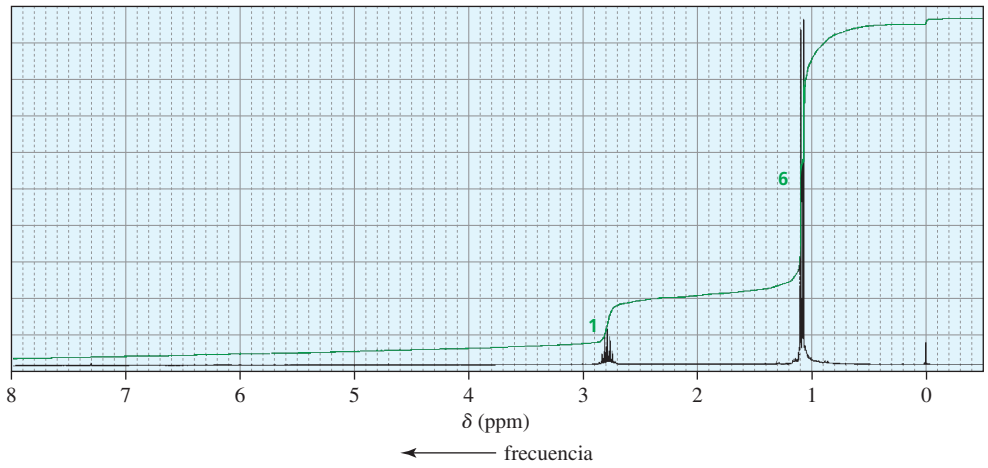
a.



b.



c.



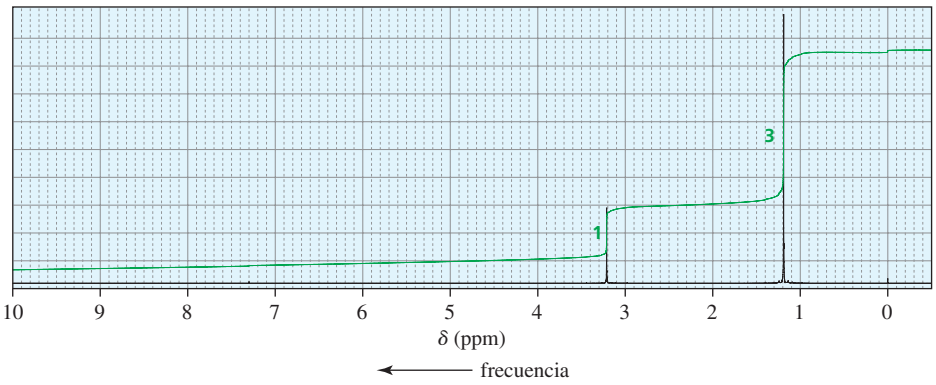
80. Identifique los siguientes compuestos. (Las integrales relativas se dan según aparecen de izquierda a derecha en el espectro.)

a. El espectro RMN de ^1H de un compuesto con la fórmula molecular $C_4H_{10}O_2$ tiene dos singletes con una relación de áreas de 2 : 3.

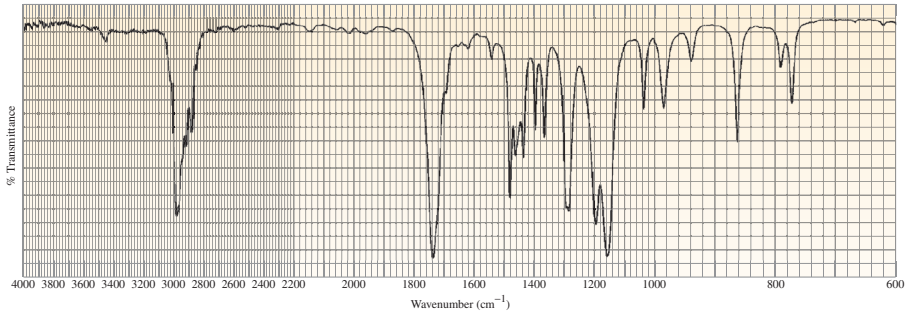
b. El espectro RMN de ^1H de un compuesto con la fórmula molecular $C_6H_{10}O_2$ tiene dos singletes con una relación de áreas de 2 : 3.

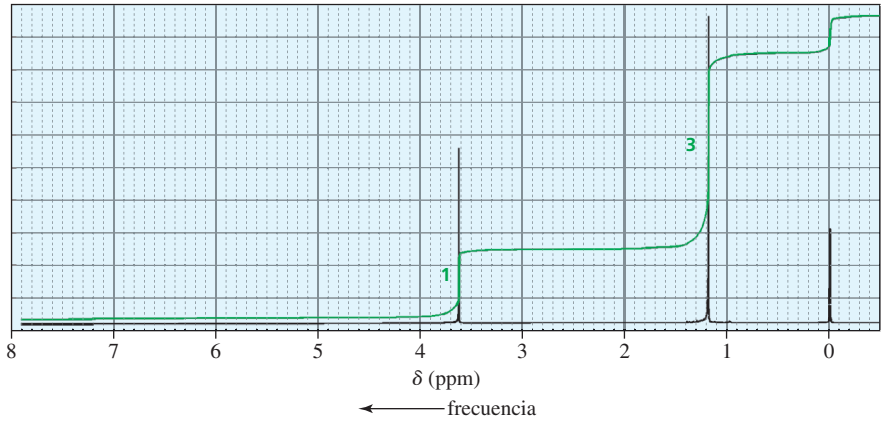
c. El espectro RMN de ^1H de un compuesto con la fórmula molecular $C_8H_6O_2$ tiene dos singletes con una relación de áreas de l : 2.

81. Un halogenuro de alquilo reacciona con un ion alcóxido para formar un compuesto cuyo espectro RMN de ^1H se reproduce a continuación. Identifique el halogenuro de alquilo y el ion alcóxido. (Ayuda: véase la Sección 8.13.)



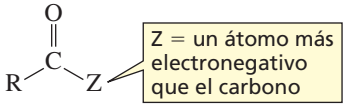
82. Determine la estructura de un compuesto con fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$ que da los siguientes espectros IR y RMN de ^1H.

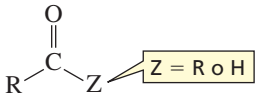




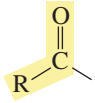
11 Reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados

Grupo IV





un grupo carbonilo



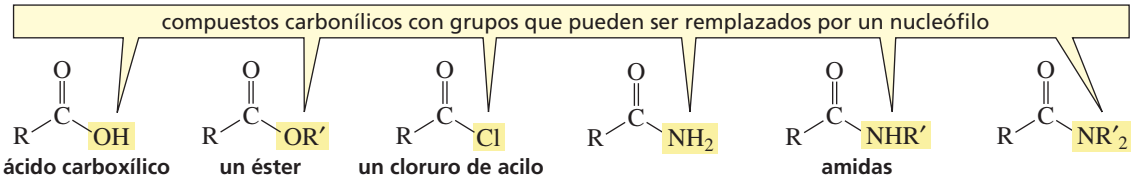
un grupo acilo

En este capítulo aprenderán cosas como por qué la aspirina disminuye la inflamación y la fiebre, por qué los dálmatas son los únicos perros que excretan ácido úrico, cómo las bacterias se vuelven resistentes a la penicilina y por qué los jóvenes duermen mejor que los adultos.

Se ha visto que las familias de compuestos orgánicos pueden ser clasificadas en uno de los cuatro grupos, y que todas las familias en un grupo reaccionan de manera similar (Sección 5.2). Este capítulo inicia el análisis de las familias de compuestos del Grupo IV (compuestos que contienen un grupo carbonilo).

El **grupo carbonilo** (un carbono unido a un oxígeno mediante un doble enlace) es probablemente el grupo funcional más importante. Los **compuestos carbonílicos** (que contienen un grupo carbonilo) son abundantes en la naturaleza y muchos de ellos desempeñan un importante papel en procesos biológicos. Las vitaminas, aminoácidos, proteínas, hormonas, medicamentos y saborizantes son sólo algunos de los compuestos de carbonilo que nos afectan a diario. Un **grupo acilo** es un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo (R).

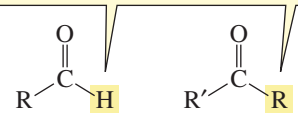
El grupo (o átomo) unido al grupo acilo afecta sensiblemente la reactividad del compuesto de carbonilo. De hecho, los compuestos carbonílicos se pueden dividir en dos clases. La primera clase son aquellos en los que el grupo acilo está unido a un grupo (o átomo) *que puede ser remplazado por otro grupo*. Los ácidos carboxílicos, ésteres, cloruros de acilo, y amidas pertenecen a esta clase. Todos estos compuestos contienen un grupo (OH, OR, Cl, NH_2, NHR, NR_2) que puede ser remplazado por un nucleófilo.



Los ésteres, los cloruros de acilo y las amidas se conocen como **derivados de ácidos carboxílicos**, porque solo se diferencian de un ácido carboxílico en la naturaleza del grupo o átomo que ha remplazado al grupo OH del ácido carboxílico.

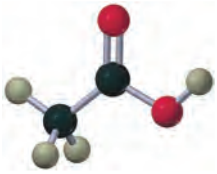
La segunda clase de compuestos carbonílicos son aquellos en los que el grupo acilo está unido a un grupo que *no puede ser sustituido por otro grupo*. Los aldehídos y las cetonas pertenecen a esta clase. El H unido al grupo acilo de un aldehído y el grupo R unido al grupo acilo de una cetona no pueden ser remplazados por un nucleófilo.

compuestos carbonílicos con grupos que no pueden ser remplazados por un nucleófilo



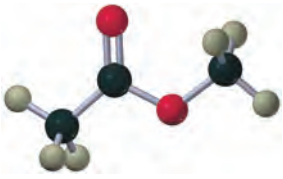
un aldehído — una cetona

Se ha visto que cuando se comparan bases del mismo tipo, las bases débiles son buenos grupos salientes y las bases fuertes son grupos salientes pobres (Sección 8.2). La Tabla 11.1 muestra los valores de pK_a de los ácidos conjugados de los grupos salientes de algunos compuestos carbonílicos.

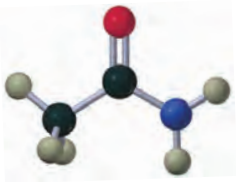


un ácido carboxílico

un cloruro de acilo

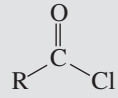
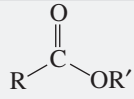
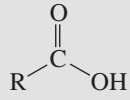
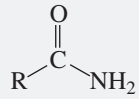
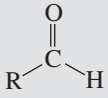
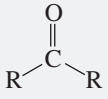


un éster



una amida

Tabla 11.1 Valores de pK_a de los ácidos conjugados de los grupos salientes de los compuestos carbonílicos

Compuesto carbonílico	Grupo saliente	Ácido conjugado del grupo saliente	pK_a
Ácidos carboxílicos y derivados			
	Cl^-	HCl	–7
	$^-OR'$	R′OH	~15-16
	^-OH	H_2O	15,7
	$^-NH_2$	NH_3	36*
Aldehídos y cetonas			
	H^-	H_2	35
	R^-	RH	> 60

Obsérvese que los grupos acilo de los ácidos carboxílicos y derivados están unidos a bases más débiles que los grupos acilo de los aldehídos y cetonas. (Hay que recordar que cuanto menor es el valor de pK_a, más fuerte es el ácido y más débil será su base conjugada). El hidrógeno de un aldehído y el grupo alquilo de una cetona son demasiado básicos para ser remplazados por otro grupo.

Este capítulo analiza las reacciones de los ácidos carboxílicos y derivados. Se verá que estos compuestos dan reacciones de sustitución, porque poseen un grupo acilo unido a un grupo que puede ser remplazado por un nucleófilo. Las reacciones de aldehídos y cetonas se estudian en

* Una amida puede dar reacciones de sustitución solo cuando su grupo saliente se convierte en NH_3, cuyo ácido conjugado (NH_4^+) tiene un valor de pK_a = 9,4

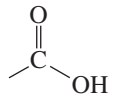
el Capítulo 12, donde se verá que estos compuestos *no* experimentan reacciones de sustitución, porque su grupo acilo está unido a un grupo que *no puede* ser remplazado por un nucleófilo.

11.1 NOMENCLATURA DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y SUS DERIVADOS

En primer lugar se verá la nomenclatura de los ácidos carboxílicos, porque sus nombres establecen la base para la nomenclatura de otros compuestos carbonílicos.

Nomenclatura de ácidos carboxílicos

El grupo funcional del ácido carboxílico se conoce como **grupo carboxilo**

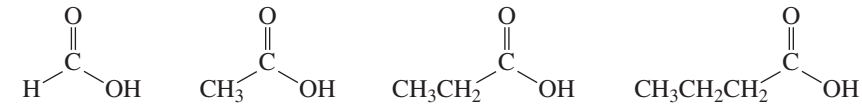


un grupo carboxilo

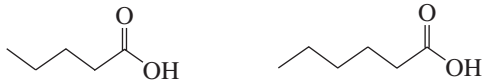
—COOH —CO_2H

Los grupos carboxilos se suelen escribir con estas formas abreviadas

En la nomenclatura sistemática (IUPAC), un **ácido carboxílico** se nombra indicando la palabra «ácido» al inicio del nombre del compuesto seguido de la raíz del alcano correspondiente, pero remplazando la terminación «o» del alcano con la terminación «oico». Por ejemplo, el alcano de un solo carbono es el metan*o*, así que el ácido carboxílico de un solo carbono es el *ácido* metan*oico*.



nombre sistemático: ácido metanoico — ácido etanoico — ácido propanoico — ácido butanoico
nombre común: ácido fórmico — ácido acético — ácido propiónico — ácido butírico



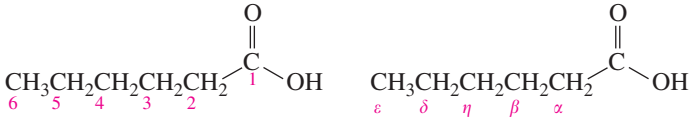
ácido pentanoico (ácido valérico) — ácido hexanoico (ácido caproico)

flores de valeriana

Los ácidos carboxílicos que contienen seis o menos carbonos se suelen nombrar por sus nombres comunes. Estos nombres fueron escogidos por los primeros químicos para describir algunas características del compuesto, normalmente de su origen. Por ejemplo, el ácido fórmico se encuentra en las hormigas, abejas y otros insectos que causan picaduras; su nombre viene de la palabra en latín: «*formica*» que significa hormiga. El ácido acético (presente en el vinagre) obtiene su nombre de la palabra latina: *acetum* que significa «vinagre». El ácido propiónico es el ácido más pequeño que muestra algunas características de los ácidos grasos más grandes (Sección 20.1); su nombre viene de la palabra griega pro («el primero») y pion («grasa»). El ácido butírico se encuentra en la mantequilla rancia; la palabra latina para «mantequilla» es *butyrum*. El ácido valérico obtiene su nombre de la *valeriana*, una planta utilizada como sedante desde tiempos greco-romanos. El ácido caproico se encuentra en la leche de cabra. Si se ha tenido la experiencia de oler cabras, entonces se conoce como huele el ácido caproico. *Caper* es el nombre latino para «cabra».

cabras

En la nomenclatura sistemática, la posición de un sustituyente se designa por un número. El carbono del carbonilo es siempre el carbono C-1. En la nomenclatura común, la posición del sustituyente se designa por una letra griega en minúscula y el carbono del grupo carbonilo no tiene designación. De esta forma, el carbono contiguo al grupo carbonilo es el carbono α, el carbono siguiente al carbono α es el carbono β y así sucesivamente.

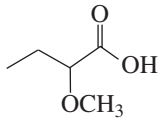
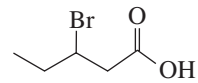
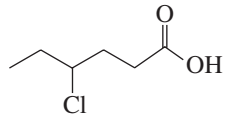


nomenclatura sistemática — nomenclatura común

α = **alfa**
β = **beta**
γ = **gamma**
δ = **delta**
ε = **épsilon**

Los ácidos α-hidroxicarboxílicos se encuentran en productos que afirman reducir las arrugas, por penetrar en la capa superior de la piel, haciendo que esta se desprenda.

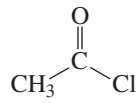
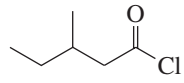
Los siguientes ejemplos resaltan las diferencia entre la nomenclatura sistemática y la nomenclatura común:

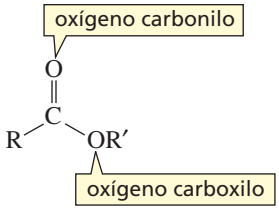
nombre sistemático:	ácido 2-metoxibutanoico	ácido 3-bromopentanoico	ácido 4-clorohexanoico
nombre común:	ácido α-metoxibutírico	ácido β-bromovalérico	ácido γ-clorocaproico

Nomenclatura de cloruros de acilo

Los **cloruros de acilo** (o cloruros de ácido) tienen un Cl en lugar del grupo OH del ácido carboxílico. Los cloruros de acilo se nombran remplazando la palabra «ácido» por «cloruro de» y remplazando la terminación «oico» del ácido por la terminación «oilo» en los nombres sistemáticos y remplazando la terminación «ico» por «ilo» en los nombres comunes.

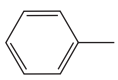
nombre sistemático:	cloruro de etanoilo	cloruro de 3-metilpentanoilo
nombre común:	cloruro de acetilo	cloruro de β-metilvalerilo



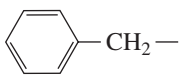
El oxígeno unido con un doble enlace es el oxígeno carbonilo, mientras que el oxígeno unido con un enlace simple es el oxígeno carboxilo.

Nomenclatura de ésteres

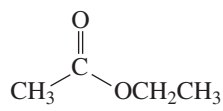
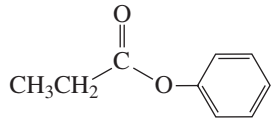
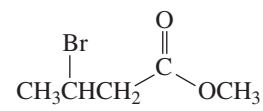
Un **éster** tiene un grupo OR′ en lugar del grupo OH del ácido carboxílico. Al asignar el nombre a un éster, el nombre del grupo que posee la estructura base del ácido se nombra primero (sin indicar la palabra «ácido») con la terminación «ato de» en lugar de la terminación «oico» o «ico», y en segundo lugar el nombre del grupo (R′) unido al **oxígeno carboxilo** se nombra con la terminación «ilo», añadiendo luego de la terminación del alcano de origen (la designación prima para el grupo R′ indica que se trata de un grupo alquilo diferente al grupo alquilo designado por R). Obsérvese la diferencia entre un grupo fenilo y un grupo bencilo.



un grupo fenilo

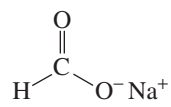
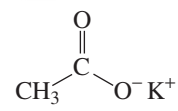


un grupo bencilo

nombre sistemático:	etanoato de etilo	propanoato de fenilo	3-bromobutanoato de metilo
nombre común:	acetato de etilo	propionato de fenilo	β-bromobutirato de metilo

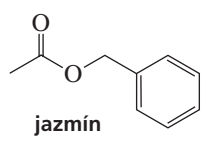
Las sales de los ácidos carboxílicos se nombran de la misma forma. De manera que el anión se nombra primero (con la terminación «ato de») seguido del catión.

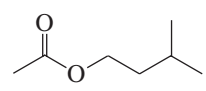
nombre sistemático:	metanoato de sodio	etanoato de potasio
nombre común:	formiato de sodio	acetato de potasio

PROBLEMA 1♦

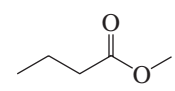
Los aromas de muchas flores y frutas se deben a ésteres como los que se muestran en este problema. ¿Cuáles son los nombres comunes de éstos ésteres? (véase también el problema 41)

a. 

jazmín

b. 

banana

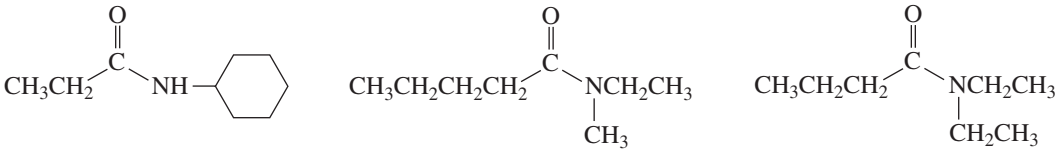
c. 

manzana

Nomenclatura de amidas

Una **amida** tiene un grupo NH_2, NHR o NR_2 en lugar del grupo OH del ácido carboxílico. Las amidas se nombran eliminando la palabra ácido del nombre del ácido respectivo y remplazando la terminación «oico» o «ico» por amida».

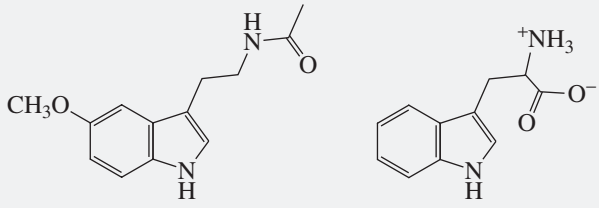
Si un sustituyente está unido a un nitrógeno, el nombre del sustituyente se menciona primero (si hay más de un sustituyente unido al nitrógeno, estos se mencionan en orden alfabético), seguido por el nombre de la amida. El nombre del sustituyente es precedido por una *N* para indicar que el sustituyente está enlazado a un nitrógeno.



La píldora para dormir de la naturaleza

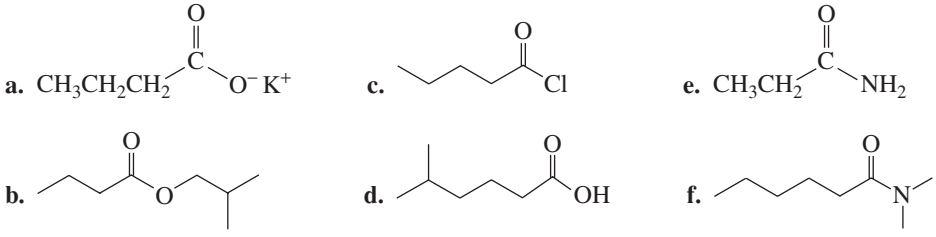
La melatonina es una amida presente en la naturaleza, es una hormona sintetizada por la glándula pineal a partir de un aminoácido llamado triptófano. Un aminoácido es un ácido α-aminocarboxílico (Sección 17.1). La melatonina regula el reloj luz-oscuridad en nuestro cerebro, el cual gobierna factores como los ciclos dormir-despertar, la temperatura del cuerpo y la producción de hormonas.

Los niveles de melatonina aumentan de la tarde a la noche y disminuyen cuando se aproxima la mañana. La gente con altos niveles de melatonina duerme más prolongada y profundamente que aquellos que presentan bajos niveles. La concentración de la hormona en nuestro cuerpo varía con la edad (con seis años se tienen concentraciones cinco veces más altas que las personas de ochenta años), lo cual es una de las razones de por qué la gente joven tiene menos dificultades para dormir que la gente mayor. Los suplementos de melatonina se utilizan para tratar el insomnio, el síndrome de cambio de horario (jet lag) y los trastornos afectivos estacionales.



PROBLEMA 2♦

Nómbrense los siguientes compuestos



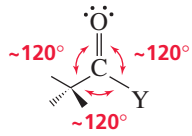
PROBLEMA 3

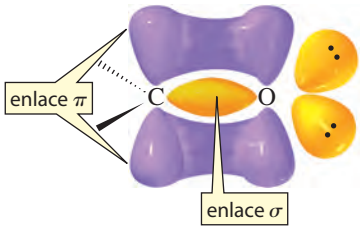
Dibuje la estructura de cada uno de los siguientes compuestos

a. acetato de fenilo
b. *N*-benciletanamida
c. ácido γ-metilcaproico
d. 2-cloropentanoato de etilo
e. β-bromobutiramida
f. ácido α-clorovalérico

11.2 ESTRUCTURAS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y SUS DERIVADOS

El **carbono carbonilo** tiene hibridación sp^2. Utiliza sus tres orbitales sp^2 para formar enlaces σ con el oxígeno carbonilo, el carbono α y el sustituyente (Y). Los tres átomos unidos al carbono carbonilo están en el mismo plano, y los ángulos de enlace están aproximadamente a 120°.

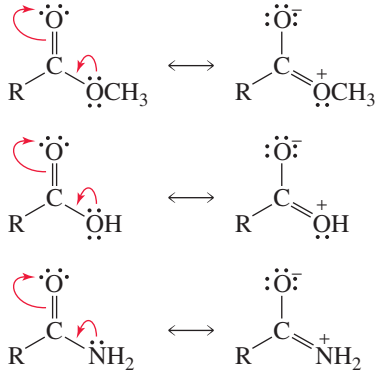




▲ Figura 11.1
Enlace en un grupo carbonilo. El enlace π se forma por el solapamiento lateral del orbital *p* del carbono con el orbital *p* del oxígeno.

El **oxígeno carbonilo** también posee hibridación sp^2. Uno de sus orbitales sp^2 también forma un enlace σ con el carbono carbonilo y cada uno de sus otros orbitales sp^2 posee un par de electrones solitarios. El orbital *p* remanente del oxígeno se solapa con el orbital *p* del carbono para formar un enlace π (Figura 11.1).

Los ésteres, los ácidos carboxílicos y las amidas tienen dos estructuras de resonancia cada uno. La estructura de resonancia con cargas separadas (a la derecha) tiene una contribución insignificante en los cloruros de acilo, por lo que no se muestra aquí.



La estructura de resonancia de la derecha tiene una contribución mayor al híbrido de resonancia en una amida que en un éster o un ácido carboxílico, porque la estructura de resonancia de la amida es más estable. Su mayor estabilidad se debe a que el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, por lo que el nitrógeno estabiliza mejor la carga positiva.

PROBLEMA 4♦

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

A. La energía de deslocalización de un éster es de 18 kcal/mol y la energía de deslocalización de una amida es de 10 kcal/mol.
B. La energía de deslocalización de un éster es de 10 kcal/mol y la energía de deslocalización de una amida es de 18 kcal/mol.

PROBLEMA 5♦

¿Qué enlace es más largo: el enlace simple carbono-oxígeno de un ácido carboxílico o el enlace carbono-oxígeno de un alcohol? ¿por qué?

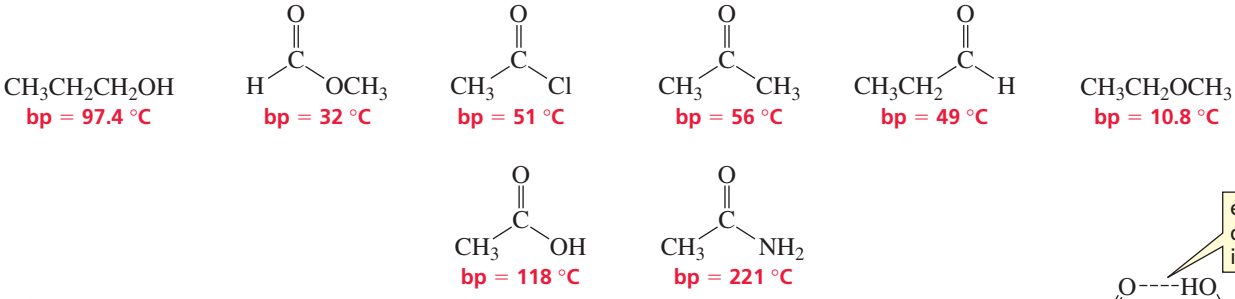
11.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS COMPUESTOS CARBONÍLICOS

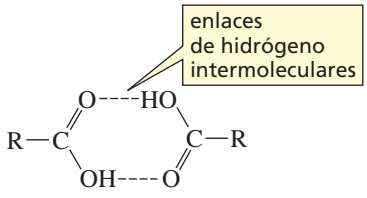
Las propiedades ácidas de los ácidos carboxílicos se vieron en las Secciones 2.3 y 7.8. Se debe recordar que los ácidos carboxílicos tienen valores de pK_a cercanos a 5. Los compuestos carbonílicos tienen los siguientes puntos de ebullición:

puntos de ebullición relativos

amida > ácido carboxílico >> éster ~ cloruro de acilo ~ cetona ~ aldehído

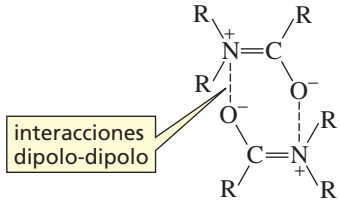
Los puntos de ebullición para un éster, un cloruro de acilo, una cetona y un aldehído de masas moleculares comparables son similares, y son menores que los puntos de ebullición de un alcohol de masa molecular similar, debido a que las moléculas de alcohol pueden formar enlaces de hidrógeno consigo mismas. Los puntos de ebullición de éstos cuatro compuestos carbonílicos son más *altos* que los puntos de ebullición de los éteres de tamaños similares por las interacciones dipolo-dipolo entre los grupos carbonilo que son polares.





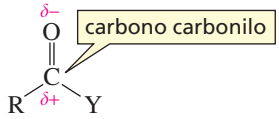
Los ácidos carboxílicos tienen puntos de ebullición relativamente altos porque cada molécula tiene dos grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno. Las amidas tienen más altos los puntos de ebullición debido a sus fuertes interacciones dipolo-dipolo, puesto que la estructura de resonancia con cargas separadas contribuye significativamente a la estructura del compuesto (Sección 11.2). Además, si el nitrógeno de una amida está enlazado a un hidrógeno, se pueden formar enlaces de hidrógeno entre las moléculas.

Al igual que los alcoholes y éteres, los compuestos carbonílicos con menos de cuatro carbonos son solubles en agua. Las tablas de propiedades físicas se pueden encontrar en «The Study Area of Mastering Chemistry».



11.4 REACCIONES DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y SUS DERIVADOS

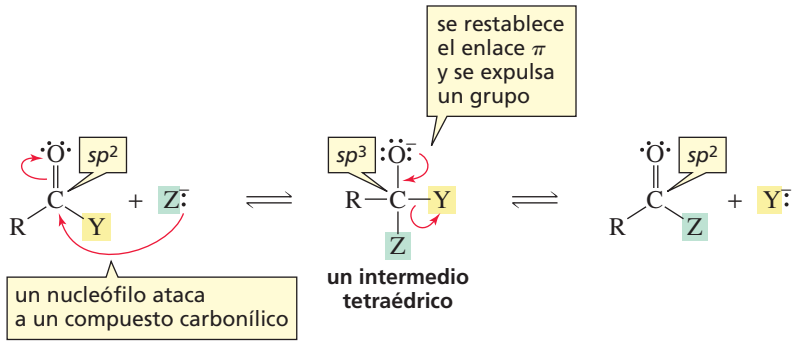
La reactividad de los compuestos carbonílicos se debe a la polaridad del grupo carbonilo, ya que el oxígeno es más electronegativo que el carbono. El carbono carbonilo es, por tanto, deficiente en electrones (es un electrófilo), y reacciona con nucleófilos.



ver las notas de clase

Cuando un nucleófilo se adiciona a un carbono carbonilo de un derivado de ácido carboxílico, el enlace más débil en la molécula (el enlace π) se rompe y se forma un intermedio, llamado **intermedio tetraédrico**, porque el carbono sp^2 del reactivo se convierte en sp^3 (que es un carbono tetraédrico) en el intermedio.

Un compuesto que tiene un carbono sp^3 enlazado a un átomo de oxígeno, generalmente será inestable si el carbono sp^3 está unido a otro átomo electronegativo.

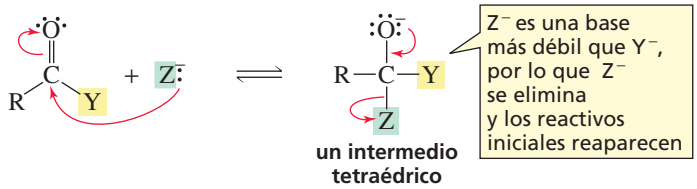


El compuesto tetraédrico es un intermedio más que un producto final porque no es estable. Generalmente *un compuesto que tiene un carbono sp^3 enlazado a un átomo de oxígeno, será inestable si el carbono sp^3 está enlazado a otro átomo electronegativo*. El intermedio tetraédrico, es por lo tanto, inestable porque Y y Z son ambos átomos electronegativos. Un par de electrones solitarios en el oxígeno restablece el enlace π, y uno de los grupos Y^- o Z^- es expulsado junto con sus electrones de enlace. (Aquí se elimina Y^-.)

Que el grupo eliminado del intermedio tetraédrico sea Y^- o Z^-, depende de sus basicidades relativas. Preferentemente se eliminará la base más débil, haciendo de esto otro ejemplo más del principio que se vió en la Sección 8.2: al comparar bases del mismo tipo, *la base más débil es el mejor grupo saliente*. Debido a que una base débil no comparte sus electrones como lo hace una base fuerte, una base más débil forma un enlace más débil, que es más fácil de romper.

Si Z^- es una base más débil que Y^-, entonces Z^- será eliminada.

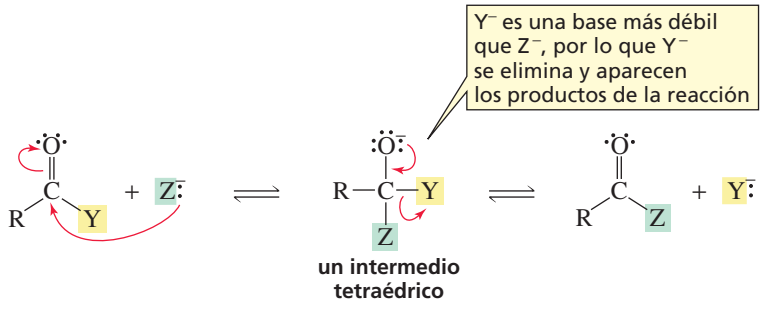
Cuanto más débil es la base, mejor será como grupo saliente.



En este caso, no se forman nuevos productos. El nucleófilo ataca el carbono carbonilo, pero el intermedio tetraédrico elimina al nucleófilo y se vuelven a regenerar los reactivos iniciales.

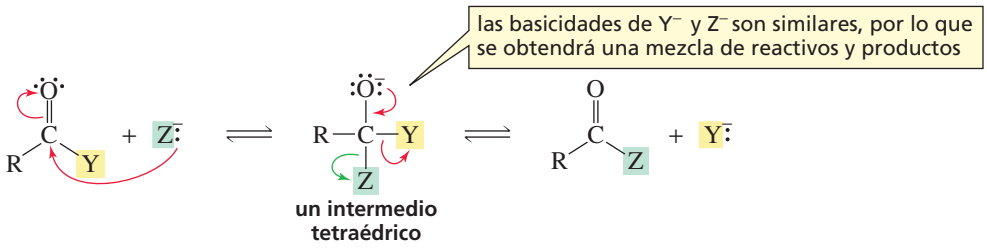
Por otra parte, si Y^- fuese una base más débil que Z^-, entonces Y^- habría sido eliminada y se habría formado un nuevo producto.

Ver apuntes en clase



Esta reacción es una **reacción de sustitución nucleofílica de acilo**, porque un nucleófilo (Z^-) remplaza a un sustituyente (Y^-) que estaba unido al grupo acilo en el reactivo.

Si las basicidades de Y^- y Z^- son similares, unas moléculas del intermedio tetrahédrico eliminarán a Y^- y otras eliminarán a Z^-. Cuando la reacción haya finalizado, estarán presentes tanto los reactivos como los productos.

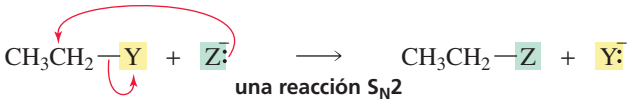


Un derivado de ácido carboxílico experimentará una sustitución nucleófila de acilo, si el nucleófilo que ataca el intermedio tetraédrico, es una base más fuerte que el grupo unido al acilo en el reactivo.

Por lo tanto se puede hacer la siguiente afirmación general sobre las reacciones de los derivados de ácidos carboxílicos:

Un derivado de ácido carboxílico experimentará una sustitución nucleófila de acilo, si el nuevo grupo que se adiciona al intermedio tetraédrico, es una base más fuerte que el grupo unido al grupo acilo en el reactivo.

Ahora se comparará esta reacción de sustitución nucleofílica de acilo en dos etapas, con una reacción S_N2 en una sola etapa. Cuando el nucleófilo ataca el carbono, el enlace más débil en la molécula se rompe. El enlace más débil en una reacción S_N2 es el enlace del grupo saliente, y por tanto el enlace que se rompe en la primera y única etapa de este tipo de reacciones (Sección 8.1). Por el contrario, el enlace más débil en una sustitución nucleofílica de acilo es el enlace π, así que este es el primer enlace que se rompe, y el grupo saliente se elimina en la etapa siguiente.

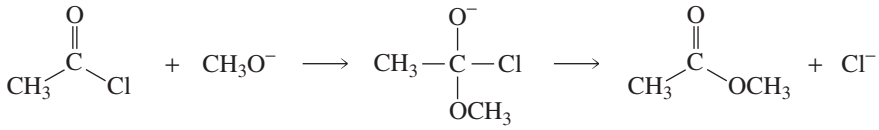


ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

La basicidad sirve para predecir el resultado de una sustitución nucleófila de acilo

¿Cuál es el producto de la reacción entre el cloruro de acetilo con CH_3O^-? El valor de pK_a del HCl es $pK_a = -7$; y del CH_3OH, $pK_a = 15{,}5$.

Para identificar el producto de la reacción, se necesita comparar las basicidades de los dos grupos en el intermedio tetraédrico para poder determinar cuál de ellos será eliminado. Dado que el HCl es un ácido más fuerte que el CH_3OH, el Cl^- es una base más débil que el CH_3O^-. Por lo tanto, el Cl^- será eliminado del intermedio tetraédrico y el acetato de metilo será el producto de la reacción.



Ahora se puede utilizar esta estrategia para resolver el problema 6.

PROBLEMA 6♦

a. ¿Cuál es el producto de la reacción del cloruro de acetilo con HO^-? El valor de pK_a del HCl es $pK_a = -7$; y del H_2O, $pK_a = 15{,}7$.

b. ¿Cuál es el producto de la reacción de la acetamida con el HO^-? El valor de pK_a del NH_3 es $pK_a = 36$; y del H_2O, $pK_a = 15{,}7$.

PROBLEMA 7♦

¿Cuál será el producto de una reacción de sustitución nucleófila de acilo: un nuevo derivado de ácido carboxílico, una mezcla de dos derivados de ácido carboxílico, o no habrá reacción; si el nuevo grupo en el intermedio tetraédrico es:

a. una base más fuerte que el sustituyente unido al grupo acilo?
b. una base más débil que el sustituyente unido al grupo acilo?
c. basicidad similar al sustituyente unido al grupo acilo?

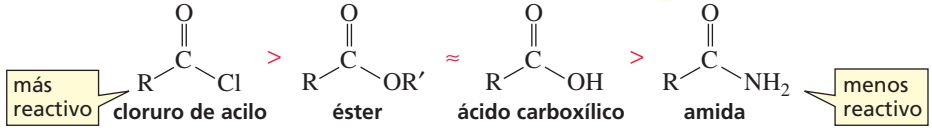
11.5 REACTIVIDAD RELATIVA DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y SUS DERIVADOS

Se ha visto que las reacciones de sustitución nucleófila de acilo tienen dos etapas: la *formación* del intermedio tetraédrico y la *descomposición* del intermedio tetraédrico. Cuanto más débil es la base unida al grupo acilo (Tabla 11.1), más fácil será que *ambas etapas* de la reacción se produzcan. Las basicidades relativas de los grupos salientes se muestran a continuación.

basicidades relativas de los grupos salientes

Por lo tanto los derivados de los ácidos carboxílicos tienen las siguientes reactividades relativas

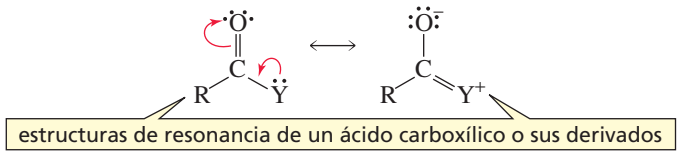
reactividades relativas de los derivados de ácidos carboxílicos



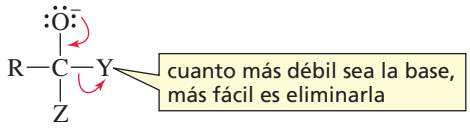
¿Porqué la *primera* etapa de una reacción de sustitución nucleófila de acilo es más fácil cuando se tiene una base débil unida al grupo acilo? El factor clave está en la tendencia de la base Y a deslocalizar sus electrones solitarios en el oxígeno carbonilo.

Las bases débiles no comparten bien sus electrones, por lo que cuanto más débil sea la basicidad de Y, más pequeña será la contribución de una estructura de resonancia con una carga positiva sobre Y. Además, cuando Y = Cl, la deslocalización del par de electrones solitarios del átomo de cloro es mínima, debido al escaso solapamiento de orbitales entre el gran orbital 3*p* del cloro y el pequeño orbital 2*p* del carbono. Cuanto menor sea la contribución de la estructura de resonancia con una carga positiva sobre Y, más electrófilo será el carbono carbonilo. Por lo tanto, las bases débiles hacen que el carbono carbonilo sea más electrófilo y en consecuencia, más reactivo hacia los nucleófilos.

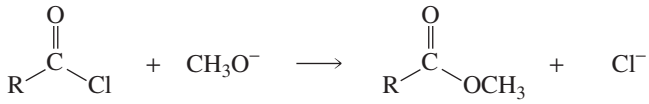
Reactividad relativa: cloruro de acilo > éster ~ ácido carboxílico > amida.



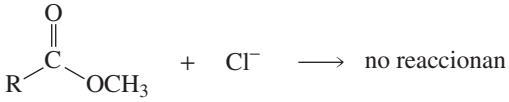
Una base débil unida a un grupo acilo también hace que la *segunda etapa* de la reacción de sustitución nucleófila de acilo sea más fácil, porque las bases débiles son más fáciles de eliminar cuando el intermedio tetraédrico colapsa.



En la Sección 11.4 se ha visto que en las reacciones de sustitución nucleófila de acilo, el nucleófilo que se adiciona al carbono carbonilo debe ser una base más fuerte que el sustituyente unido el grupo acilo. Esto significa que un *derivado de un ácido carboxílico puede ser convertido en un derivado de ácido carboxílico menos reactivo en reacciones de sustitución nucleófila de acilo, pero no en uno más reactivo*. Por ejemplo, un cloruro de acilo se puede convertir en un éster, porque el ion alcóxido es una base más fuerte que el ion cloruro.

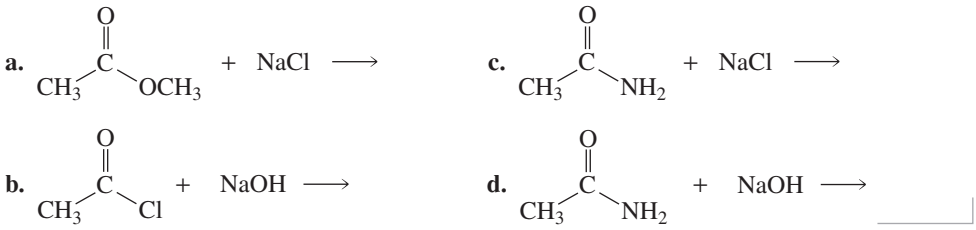


Un éster no puede convertirse en un cloruro de acilo, porque el ion cloruro es una base más débil que el ion alcóxido.



PROBLEMA 8♦

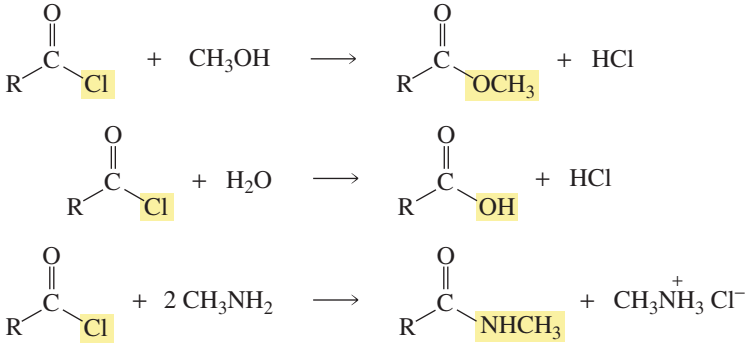
Utilizando los valores de pK_a de la Tabla 11.1, ¿cuáles serán los productos de las siguientes reacciones?



11.6 REACCIONES DE LOS CLORUROS DE ACILO

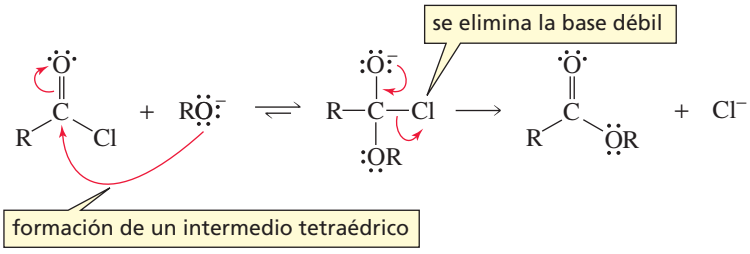
Los cloruros de acilo reaccionan con los alcoholes para formar ésteres, con agua para formar ácidos carboxílicos y con aminas para formar amidas, porque en cada caso, el nucleófilo que realiza el ataque es una base más fuerte que el ion haluro saliente (Tabla 11.1).

cloruro de acetilo



Todos los derivados de ácidos carboxílicos experimentan reacciones de sustitución nucleófila de acilo por uno de los dos siguientes mecanismos. El mecanismo a seguir dependerá de si el nucleófilo es neutro o cargado.

MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN CLORURO DE ACILO CON UN NUCLEÓFILO CARGADO NEGATIVAMENTE



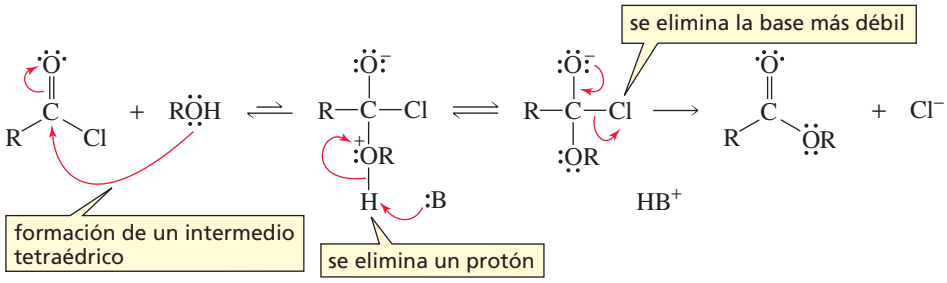
La base más débil se elimina del intermedio tetraédrico.

- El nucleófilo se adiciona al carbono carbonilo, formando un intermedio tetraédrico
- El intermedio tetraédrico es inestable y se descompone, eliminando el ion cloruro porque es una base más débil que el ion alcóxido.

Si el nucleófilo es neutro, el mecanismo tiene una etapa adicional en el cual se pierde un protón.

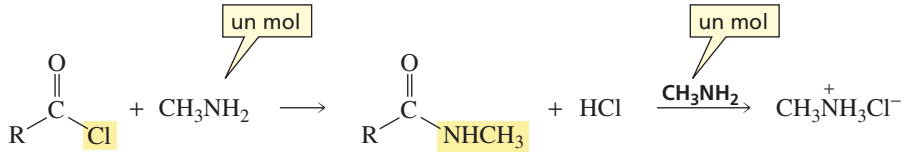
MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN CLORURO DE ACILO CON UN NUCLEÓFILO NEUTRO

Del intermedio tetraédrico se elimina la base más débil.



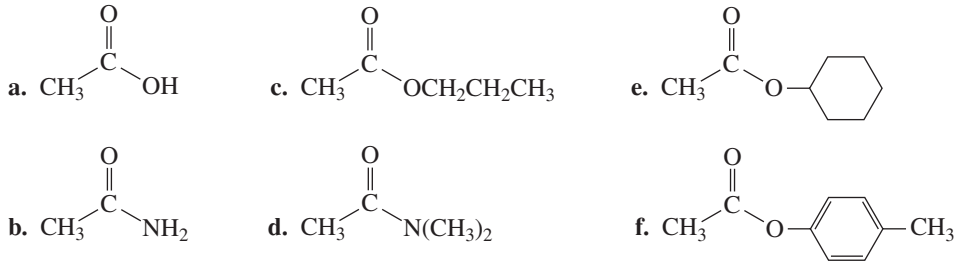
- El nucleófilo se adiciona al carbono carbonilo, formando un intermedio tetraédrico.
- Como el grupo éter protonado es un ácido fuerte, el intermedio tetraédrico pierde un protón. (:B representa cualquier especie en la disolución que puede aceptar un protón.)
- El intermedio tetraédrico es inestable y se descompone eliminando el ion cloruro porque es una base más débil que el ion alcóxido.

Hay que resaltar que la reacción en la página anterior de un cloruro de acilo con una amina, para formar una amida consume doble cantidad de amina que de cloruro de acilo, porque el HCl que se forma como producto de la reacción protonará cualquier amina que esté a su alcance. Una vez protonada, ya no será un nucleófilo, por lo que no podrá reaccionar con el cloruro de acilo. Utilizando doble cantidad de amina respecto al cloruro de acilo se garantiza que haya suficiente amina sin protonar para reaccionar con todo el cloruro de acilo.



PROBLEMA 9

A partir de cloruro de acetilo, ¿Qué nucleófilo neutro se debe utilizar para sintetizar cada uno de los siguientes compuestos?



PROBLEMA 10

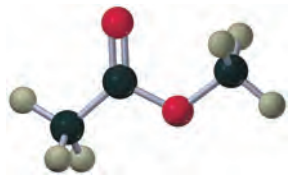
Escriba el mecanismo de las siguientes reacciones:

a. la reacción del cloruro de acetilo con agua para formar ácido acético.
b. la reacción del cloruro de acetilo con un exceso de metilamina para formar *N*-metilacetamida.

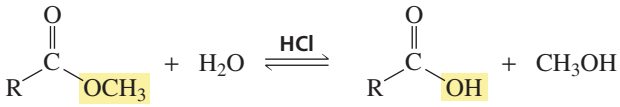
11.7 REACCIONES DE LOS ÉSTERES

Los ésteres no reaccionan con el ion cloruro porque es una base mucho más débil que el grupo RO^- de los ésteres, por lo que la base que se elimina del intermedio tetraédrico es el Cl^- y no el RO^- (Tabla 11.1).

Un éster reacciona con agua para formar un ácido carboxílico y un alcohol. Este es un ejemplo de una reacción de hidrólisis. Una **reacción de hidrólisis** es una reacción que involucra el agua como reactivo y que convierte a un compuesto en dos compuestos (*lysis* es la palabra griega para «ruptura»).


acetato de metilo

reacción de hidrólisis



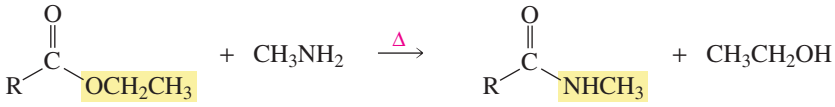
Un éster reacciona con un alcohol para formar un nuevo éster y un nuevo alcohol. Esto es un ejemplo de una reacción de **alcohólisis** (una reacción en la que un alcohol convierte un compuesto en dos compuestos). Esta particular reacción de alcohólisis se llama **transesterificación** porque un éster se convierte en otro éster.

reacción de transesterificación

Tanto las reacciones de hidrólisis como las de transesterificación de un éster son reacciones muy lentas, porque el agua y los alcoholes son nucleófilos muy pobres y el grupo RO^- de un éster es un mal grupo saliente. Por lo tanto, cuando se realizan estas reacciones en el laboratorio, son siempre catalizadas. Ambas reacciones pueden catalizarse por ácidos (Sección 11.8). La velocidad de la hidrólisis se puede aumentar por la presencia del ion hidróxido y la velocidad de la transesterificación se puede aumentar con una base conjugada de un alcohol (RO^-) (Sección 11.9)

Los ésteres reaccionan con las aminas para formar amidas. Una reacción en la que una amina convierte un compuesto en dos compuestos se llama **aminólisis**. Obsérvese que la aminólisis de un éster requiere solamente un mol de amina por mol de éster, a diferencia de la aminólisis de un haluro de acilo, que requiere dos moles (Sección 11.6). Esto es debido a que el grupo saliente de un éster (RO^-) es más básico que una amina, así que el ion alcóxido toma el protón generado en la reacción, en lugar de la amina no reaccionada.

reacción de aminólisis



La reacción de un éster con una amina no es tan lenta como la reacción de un éster con agua o alcohol, porque la amina es un mejor nucleófilo. Esto es una suerte, ya que esta reacción no puede ser catalizada por ácidos. El ácido protonaría la amina y la amina protonada ya no es nucleófila. Sin embargo, la velocidad de reacción, se puede aumentar con calor.

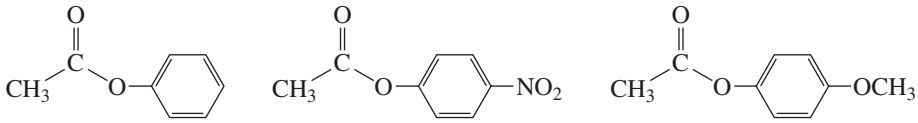
PROBLEMA 11

Escriba un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:

a. reacción de hidrólisis no catalizada para el propionato de metilo.
b. la aminólisis del formiato de fenilo, utilizando metilamina.

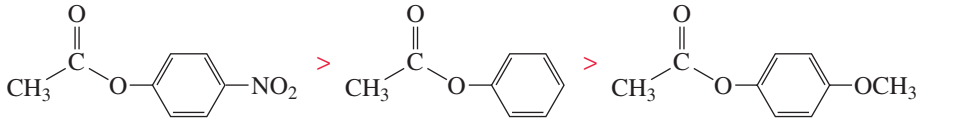
PROBLEMA 12 Resuelto

Ordene los siguientes ésteres de más reactivo a menos reactivo en reacciones de hidrólisis:



Solución Es sabido que la reactividad de un derivado de ácido carboxílico depende de la basicidad del grupo unido al grupo acilo (cuanto más débil sea la base, más fácil será que tengan lugar las dos etapas de la reacción, Sección 11.5). Por lo tanto, es necesario comparar las basicidades de los tres iones fenolato.

El ion fenolato nitrosustituido es la base más débil, porque un grupo nitro atrae electrones hacía sí por inducción y por resonancia (Sección 7.9), lo cual disminiuye la concentración de la carga negativa sobre el oxígeno. El ion fenolato metoxisustituido es la base más fuerte, porque el grupo metoxi dona electrones por resonancia más que atraerlos hacía si por efecto inductivo (Sección 7.9), así la concentración de carga negativa sobre el oxígeno aumenta. Por lo tanto, los tres ésteres tienen la siguiente reactividad relativa hacia la hidrólisis:



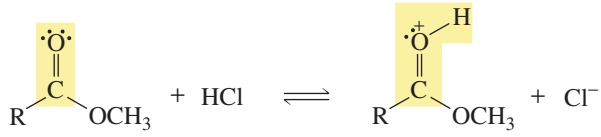
11.8 HIDRÓLISIS Y TRANSESTERIFICACIÓN DE ÉSTERES CON CATÁLISIS ÁCIDA

Se ha visto que los ésteres se hidrolizan lentamente porque el agua es un nucleófilo pobre, y los ésteres poseen grupos salientes relativamente básicos. La velocidad de hidrólisis se puede incrementar utilizando ácidos o el ion hidróxido. Cuando se examina el mecanismo de estas reacciones, se nota que en todas estas reacciones orgánicas se dan las siguientes características:

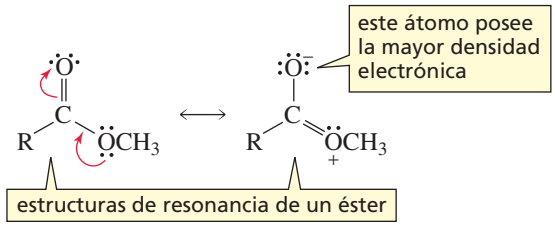
> *Todos los productos e intermedios orgánicos en medio ácido son neutros o poseen carga positiva; los productos e intermedios cargados negativamente no se forman en medio ácido.*
>
> *Todos los productos e intermedios en medio básico poseen carga negativa o son neutros; los productos e intermedios cargados positivamente no se forman en medio básico.*

Cuando se añade un ácido a una reacción, lo *primero* que ocurre es que el ácido protona el átomo más básico en el reactivo (esto es, aquel con mayor densidad electrónica). Por lo tanto, cuando se añade un ácido a un éster, el ácido protona el oxígeno carbonilo.

Cuando se añade un ácido a una reacción, se protona el átomo más básico del reactivo.



Las estructuras de resonancia de un éster muestran por qué el oxígeno carbonilo es el átomo con mayor densidad electrónica.



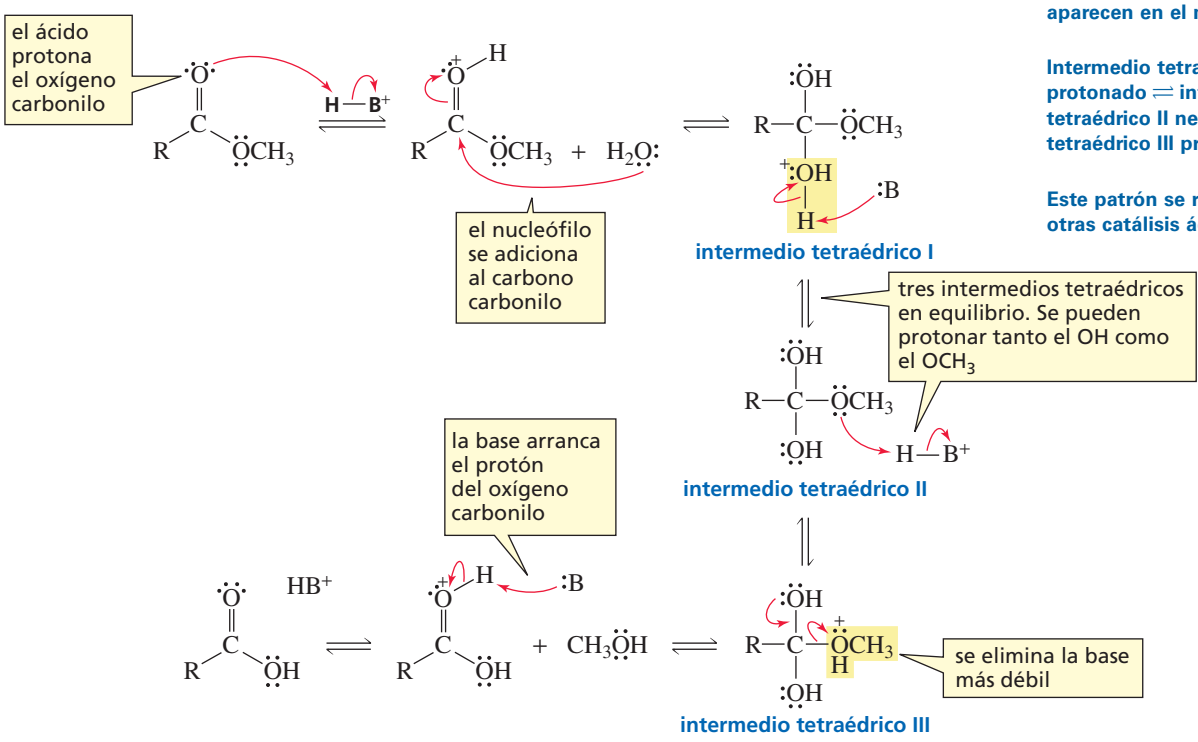
El mecanismo de la hidrólisis de un éster con catálisis ácida se muestra a continuación. (HB^+ representa cualquier especie en la disolución que sea capaz de donar un protón y :B representa cualquier especie que sea capaz de arrancar un protón).

MECANISMO PARA HIDRÓLISIS DE UN ÉSTER CON CATÁLISIS ÁCIDA

Se debe prestar atención a los tres intermedios tetraédricos que aparecen en el mecanismo:

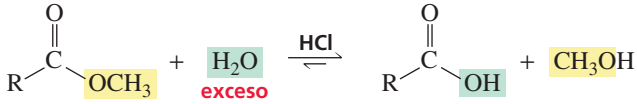
Intermedio tetraédrico I protonado ⇌ intermedio tetraédrico II neutro ⇌ intermedio tetraédrico III protonado

Este patrón se repetirá en muchas otras catálisis ácidas.



- El ácido protona el oxígeno carbonilo.
- El nucleófilo (H_2O) se adiciona al carbono carbonilo del grupo carbonilo protonado, formándose un intermedio tetraédrico protonado.
- El intermedio tetraédrico protonado (I) está en equilibrio con su forma no protonada (II).
- El intermedio tetraédrico no protonado se puede protonar nuevamente en el grupo OH, lo cual regenera el intermedio tetraédrico protonado (I), o se protona sobre el OCH_3 formándose el intermediario tetraédrico (III). (En la Sección 2.10, se vió que las cantidades relativas de los tres intermedios tetraédricos dependen del pH de la disolución y del valor de pK_a de los intermedios protonados).
- Cuando el intermedio tetraédrico I se descompone, se elimina H_2O antes que CH_3O^- (porque el H_2O es la base más débil), y se regenera el éster. Cuando el intermedio tetraédrico III se descompone, se elimina CH_3OH antes que el HO^- (porque el CH_3OH es una base más débil) y se forma el ácido carboxílico. Dado que el H_2O y el CH_3OH poseen aproximadamente la misma basicidad, será tan probable que el intermedio tetraédrico III se descomponga para regenerar el éster, como que se descomponga para formar el ácido carboxílico. (El intermedio tetraédrico II es menos probable que se descomponga porque tanto el HO^- y el CH_3O^- son bases fuertes, y por lo tanto, grupos salientes pobres).
- Al eliminarse un protón del ácido carboxílico protonado, se forma el ácido carboxílico y se regenera el catalizador ácido.

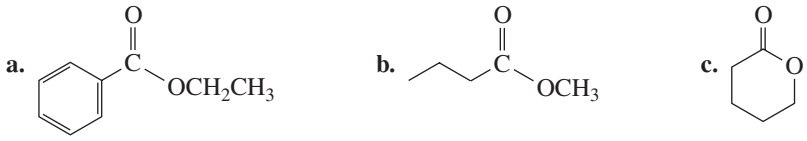
Como los intermedios tetraédricos I y III son igualmente propensos a descomponerse, cuando se alcance el equilibrio, estarán presentes tanto el éster como el ácido carboxílico. Se puede forzar el equilibrio hacia la derecha (Principio de Le Chatelier, Sección 5.5) con un exceso de agua. O si el punto de ebullición del alcohol es significativamente más bajo que los puntos de ebullición de los otros componentes de la mezcla en reacción, se puede favorecer el equilibrio hacia la derecha destilando el alcohol en el momento en que se forma.



El mecanismo para la reacción inversa en la que un alcohol y un ácido carboxílico reaccionan con catálisis ácida, para formar un éster y agua, es exactamente el mecanismo inverso al de la reacción de hidrólisis en medio ácido de un éster para obtener un ácido carboxílico y agua.

PROBLEMA 13

¿Qué productos se formarán de la hidrólisis de los siguientes ésteres con catálisis ácida?



PROBLEMA 14

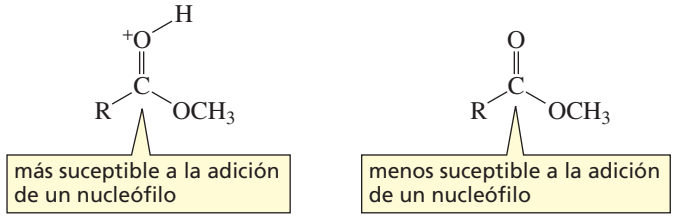
Utilizando como guía el mecanismo de hidrólisis de un éster con catálisis ácida, escriba el mecanismo para la reacción entre el ácido acético y el metanol con catálisis ácida (mostrando todas las flechas curvas), para formar acetato de metilo. Use HB^+ y :B para representar al donador del protón y al aceptor del protón, respectivamente.

Ahora se verá como el catalizador ácido aumenta la velocidad de la hidrólisis del éster. Para que un catalizador incremente la velocidad de reacción, deberá aumentar la velocidad de la etapa más lenta de la reacción, ya que modificando la velocidad en una etapa rápida no modificaría sustancialmente la velocidad de la reacción global. Cuatro de las seis etapas en el mecanismo de hidrólisis del éster con catálisis ácida, son etapas de transferencia de protones. La transferencia de un protón desde o hacia un átomo electronegativo como el nitrógeno o el oxígeno es siempre una etapa rápida. Las otras dos etapas del mecanismo (formación del intermedio tetraédrico y descomposición del intermedio tetraédrico) son relativamente lentas. La presencia del ácido aumenta la velocidad en estas dos etapas.

El ácido aumenta la *velocidad de formación del intermedio tetraédrico* al protonar el oxígeno carbonilo. Los grupos carbonilos protonados son más suceptibles al ataque nucleófilo que los carbonilos sin protonar, debido a que un oxígeno cargado positivamente es más inductor de electrones que un oxígeno sin carga. Al aumentar la atracción de electrones por el oxígeno cargado positivamente deja al carbono carbonilo más deficiente en electrones, lo cual aumenta su reactividad con los nucleófilos. La protonación del oxígeno carbonilo aumenta la suceptibilidad del carbono carbonilo hacia una adición nucleófila.

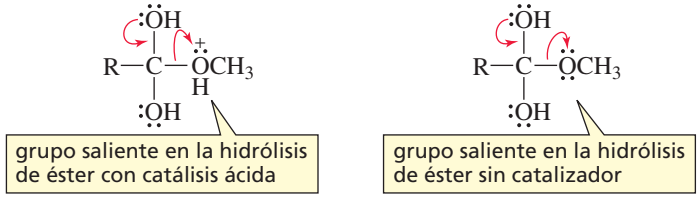
Un catalizador ácido aumenta la reactividad del grupo carbonilo.

la protonación del oxígeno carbonilo aumenta la suceptibilidad del carbono carbonilo hacia una adición nucleófila



El ácido aumenta *la velocidad de descomposición del intermedio tetraédrico* al disminuir la basicidad del grupo saliente, que lo hace más fácil de eliminar; en la hidrólisis con catálisis ácida de un éster, el grupo saliente es el CH_3OH, que es una base más débil que el CH_3O^-, el grupo saliente en la reacción sin catalizar.

Un catalizador ácido aumenta la tendencia de un grupo a ser grupo saliente.



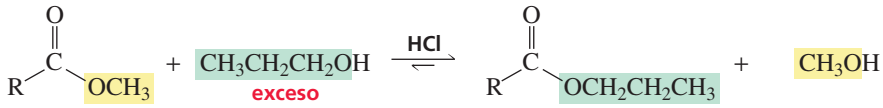
PROBLEMA 15

En el mecanismo de la hidrólisis de un éster con catálisis ácida,

a. ¿Qué especies se podrían representar por HB^+?
b. ¿Qué especies se podrían representar por :B?
c. ¿Cuál de las posibles especies HB^+ será la que probablemente se encuentre en una reacción de hidrólisis?
d. ¿Cuál de las posibles especies HB^+ será la que probablemente se encuentre en la reacción inversa?

Transesterificación

La transesterificación (la reacción de un éster con un alcohol) también es catalizada por ácido. El mecanismo para la transesterificación con catálisis ácida es idéntico al mecanismo de la hidrólisis de un éster con catálisis ácida, excepto que el nucleófilo es ROH en lugar de H_2O. Como en la hidrólisis de un éster, los grupos salientes en el intermedio tetraédrico tienen aproximadamente la misma basicidad. Por ello, debe utilizarse un exceso del alcohol para obtener un buen rendimiento del producto deseado.



PROBLEMA 16♦

¿Qué productos se obtendrían en las siguientes reacciones?

a. butirato de etilo + isopropanol (en exceso) + HCl.
b. acetato de fenilo + etanol (en exceso) + HCl.

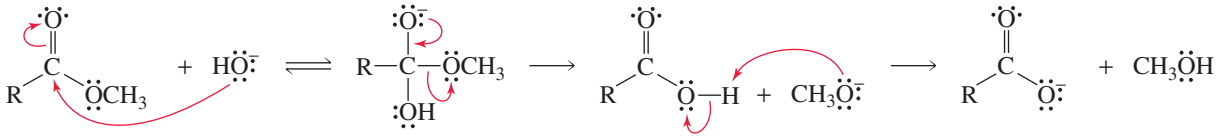
PROBLEMA 17

Escriba el mecanismo para la transesterificación con catálisis ácida del acetato de etilo con metanol.

11.9 HIDRÓLISIS DE ÉSTERES PROMOVIDA POR EL ION HIDRÓXIDO

La velocidad de hidrólisis de un éster se puede aumentar con el ion hidróxido. Como en el caso de la catálisis ácida, el ion hidróxido acelera las dos etapas lentas de la reacción (la formación del intermedio tetraédrico y su descomposición).

MECANISMO PARA LA HIDRÓLISIS DE UN ÉSTER PROMOVIDA POR EL ION HIDRÓXIDO

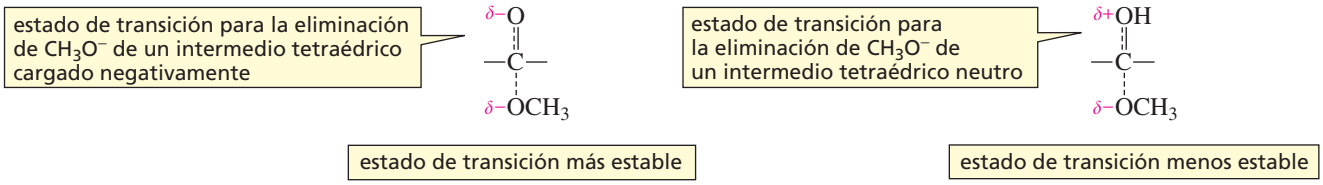


- El ion hidróxido se adiciona al carbono carbonilo del éster.
- Los dos posibles grupos salientes en el intermedio tetraédrico (HO^- y CH_3O^-) tienen las mismas posibilidades de actuar como grupos salientes. La eliminación del HO^- recompone el éster inicial, mientras que la eliminación del CH_3O^- da lugar a la formación del ácido carboxílico.
- Los productos finales no son el ácido carboxílico y el ion metóxido, porque si solo se protona una base, debe ser la base más fuerte. Por consiguiente, los productos finales

serán el ion carboxilato y el metanol porque el CH_3O^- es más básico que el $RCOO^-$. La reacción es irreversible porque el ion carboxilato cargado negativamente ya no tiene carácter nucleófilo.

El ion hidróxido es un mejor nucleófilo que el agua.

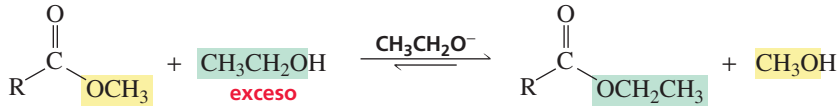
El ion hidróxido aumenta la velocidad de formación del intermedio tetraédrico porque el HO^- es mejor nucleófilo que el H_2O. El ion hidróxido acelera el proceso de descomposición del intermedio tetraédrico, porque en una disolución básica el intermedio tetraédrico tendrá carga negativa. El estado de transición para la expulsión del CH_3O^- por un oxígeno cargado negativamente es más estable que el estado de transición para la expulsión del CH_3O^- por un oxígeno de carga neutra, ya que en el primero, el oxígeno no desarrolla una carga parcial positiva.



La hidrólisis de un éster en presencia del ion hidróxido se llama *reacción promovida por el ion hidróxido* mejor que reacción catalizada por una base, porque el ion hidróxido aumenta la velocidad del primer paso de la reacción por ser un mejor nucleófilo que el agua (no por ser una base más fuerte que el agua) y porque el ion hidróxido se consume en la reacción global. Para ser un catalizador, una especie no puede sufrir cambios ni ser consumida en la reacción (Sección 5.10). Por lo tanto, la reacción debe realizarse con cantidades estequiométricas de ion hidróxido y no con una cantidad catalítica.

El ion hidróxido solo promueve reacciones de hidrólisis. El ion hidróxido no puede promover reacciones de derivados de ácidos carboxílicos con alcoholes o con aminas, porque una función del ion hidróxido es proveer un buen nucleófilo en la primera etapa de la reacción. Cuando el nucleófilo es un alcohol o una amina, la adición nucleófila del ion hidróxido formaría un producto diferente al que se formaría con un alcohol o una amina. El hidróxido puede promover una reacción de hidrólisis porque se forma el mismo producto, ya sea el H_2O o el HO^-, el nucleófilo que ataca el carbono carbonilo.

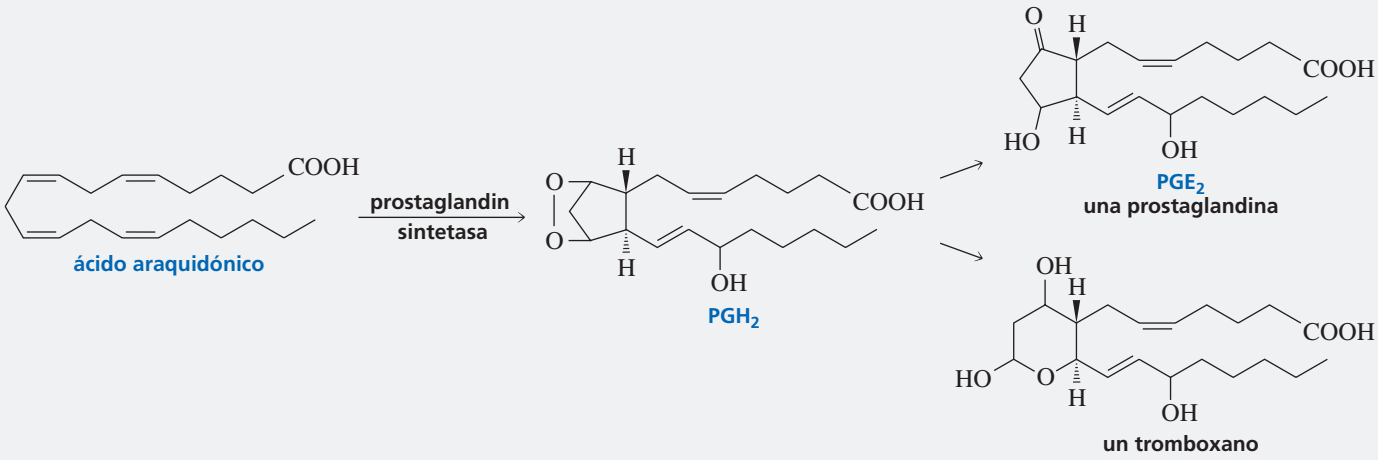
Las reacciones en que el nucleófilo es un alcohol pueden ser propiciadas por la base conjugada del alcohol. La función del ion alcóxido es proveer un buen nucleófilo para la reacción, es decir, solo las reacciones en las que el nucleófilo es un alcohol pueden ser propiciadas por la base conjugada del alcohol.



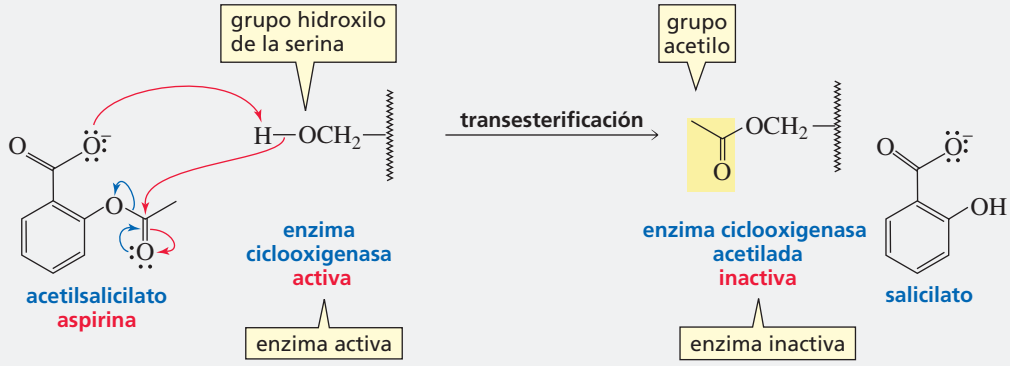
Aspirina, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de COX-2

El ácido salicílico encontrado en la corteza de sauce y en las hojas de mirto, es quizás la droga más antiguamente conocida. Ya en el siglo V a. C., Hipócrates escribió sobre los poderes curativos de la corteza de sauce. En 1897, los científicos que trabajaban en la compañia Bayer, una empresa farmaceútica y de colorantes alemana (véase la página 101), encontraron que la acetilación del ácido salicílico producía un medicamento más potente para el control del dolor y la fiebre (véase la página 94). Bayer lo llamó: *aspirin*: «a» por acetil, «spir» por la flor espirea que también contiene ácido salicílico y la terminación «in» era común al final de los nombres de fármacos en aquel tiempo. Pronto se convirtió en el medicamento más vendido en el mundo. Sin embargo, su modo de acción no fue descubierto hasta 1971, cuando se vio que la actividad antiinflamatoria y reductora de la fiebre era debido a la reacción de transesterificación que bloquea la síntesis de las prostaglandinas.

Las prostaglandinas poseen diferentes funciones fisiológicas (Sección 20.6). Una es estimular la inflamación y otra es inducir la fiebre. La enzima prostaglandina sintetasa cataliza la conversión del ácido araquidónico, un ácido carboxílico presente en la naturaleza (véase Tabla 20.1), en PGH_2, precursor de todas las prostaglandinas y los tromboxanos relacionados.



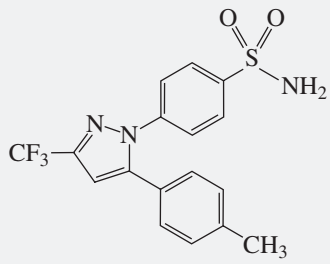
La prostaglandin sintetasa se compone de dos enzimas. Una de ellas (la ciclooxigenasa) posee un grupo CH_2OH en su sitio activo que es necesario en su actividad enzimática. Cuando el grupo CH_2OH reacciona con la aspirina en una reacción de transesterificación, la enzima se inactiva. Esto evita que se sinteticen las prostaglandinas, por lo que la inflamación se suprime y la fiebre se reduce. Obsérvese que el grupo carboxilo de la aspirina es un catalizador básico. Arranca un protón del grupo CH_2OH, y se convierte en un mejor nucleófilo. Esto explica por qué la máxima actividad de la aspirina es cuando está en forma básica (ver página 60). (Las flechas rojas muestran la formación del intermedio tetraédrico; las flechas azules muestran su descomposición)



Como la aspirina inhibe la formación del PGH_2, también inhibe la síntesis de los tromboxanos, compuestos involucrados en la coagulación de la sangre. Presumiblemente, esta es la razón por la cual se dice que la aspirina en pequeñas dosis reduce la incidencia de ataques al corazón que se forman por la aparición de coágulos de sangre. Dado que la aspirina posee actividad anticoagulante, los médicos indican a los pacientes que no tomen aspirina varios días antes de una cirugía.

Otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), tales como el ibuprofeno (el ingrediente activo en Advin, Motrin y Nuprin) y el naproxeno (el ingrediente activo en Aleve), también inhiben la síntesis de las prostaglandinas.

Hay dos formas de la prostaglandin sintetasa: una realiza la producción normal de prostaglandinas, y la otra sintetiza prostaglandinas adicionales como respuesta a la inflamación. Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la síntesis de todas las prostaglandinas. Una de las prostaglandinas regula la producción de ácido en el estómago, así que cuando se detiene la síntesis de todas las prostaglandinas, la acidez del estómago puede elevarse por encima de los niveles normales. Celebrex, un fármaco relativamente nuevo, solo inhibe la prostaglandin sintetasa que produce las prostaglandinas en respuesta a la inflamación. Así, las condiciones de inflamación pueden ser tratadas sin algunos de sus efectos secundarios.



PROBLEMA 18♦

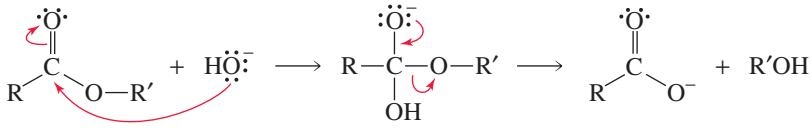
a. ¿Qué otras especies, aparte de un ácido, se pueden utilizar para aumentar la velocidad de transesterificación en la reacción que convierte el acetato de metilo en acetato de propilo?

b. Explique porque la velocidad de reacción de la aminólisis de un éster no puede aumentarse por H^+, HO^- o RO^-.

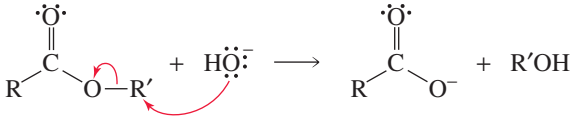
PROBLEMA 19 Resuelto

Los primeros químicos visualizaron tres posibles mecanismos para la hidrólisis de un éster promovida por el ion hidróxido. Proponga un experimento que podría demostrar cuál de los tres es el mecanismo actual

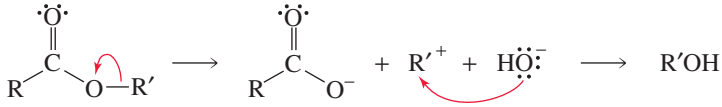
1. Una reacción de sustitución nucleofila de acilo



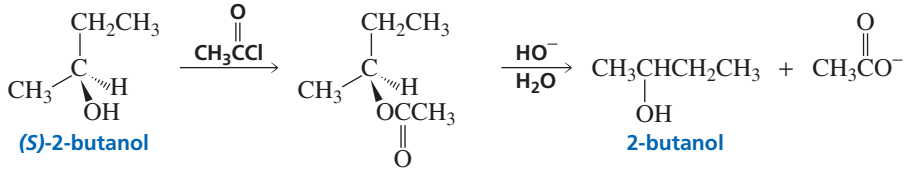
2. Una reacción S_N2



3. Una reacción S_N1



Solución Se debe empezar con un sólo estereoisómero de un alcohol con un grupo OH unido a un centro asimétrico, y determinar su rotación específica. Después hay que convertir el alcohol en un éster usando un cloruro de acilo tal como el cloruro de acetilo. A continuación, hidrolizar el éster en medio básico, aislar el alcohol (2-butanol) obtenido como producto y determinar su rotación específica.



Si la reacción es una sustitución nucleófila de acilo, el alcohol producido tendrá la misma rotación específica que el alcohol utilizado como reactivo, debido a que no se rompen enlaces en el centro asimétrico durante la formación o hidrólisis del éster.

Si la reacción es una S_N2, el alcohol producido y el alcohol utilizado como reactivo tendrán rotaciones específicas opuestas, porque el mecanismo requiere un ataque del ion hidróxido por la parte posterior del centro asimétrico (Sección 8.1).

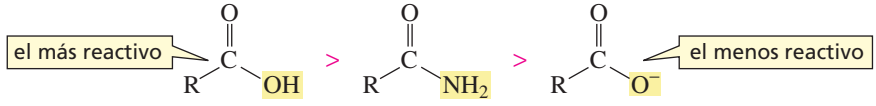
Si la reacción es una S_N1, el alcohol producido tendrá una pequeña (o nula) rotación específica, porque el mecanismo requiere la formación del carbocatión, el cual conduce a la formación de los estereoisómeros *R* y *S* del alcohol en cantidades aproximadamente iguales (Sección 8.3).

11.10 REACCIONES DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

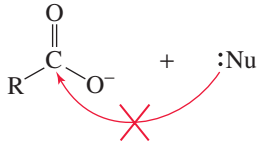
ácido acético

Los ácidos carboxílicos pueden experimentar reacciones de sustitución nucleófila de acilo solo cuando están en sus formas ácidas. La forma básica de un ácido carboxílico no es reactiva porque su carga negativa lo hace resistente al ataque de un nucleófilo. Por tanto, los iones carboxilato son incluso menos reactivos que las amidas en reacciones de sustitución nucleófila de acilo.

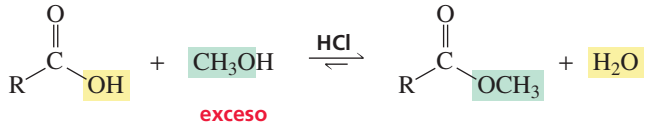
reactividades relativas en la sustitución nucleofílica de acilo



Los ácidos carboxílicos tienen aproximadamente la misma reactividad que los ésteres, porque el grupo saliente HO^- del ácido carboxílico tiene aproximadamente la misma basicidad que el grupo saliente RO^- del éster.

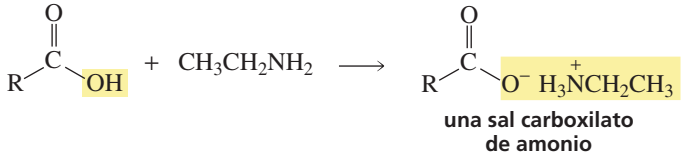


Por lo tanto, los ácidos carboxílicos reaccionan con alcoholes para formar ésteres. La reacción debe realizarse en medio ácido, no solo para catalizar la reacción, sino también para que el ácido carboxílico permanezca en su forma ácida, facilitando el ataque del nucleófilo. Dado que el intermedio tetraédrico que se obtiene en la reacción tiene dos posibles grupos salientes con aproximadamente la misma basicidad, la reacción debe llevarse a cabo con un exceso de alcohol para favorecer el equilibrio hacia los productos.



El mecanismo de la reacción es exactamente el mecanismo inverso de la hidrólisis de éster con catálisis ácida mostrado en la página 407. (Véase también el problema 14).

Los ácidos carboxílicos no experimentan reacciones de sustitución nucleófila de acilo con aminas. Un ácido carboxílico es un ácido y una amina es una base, de esta forma el ácido carboxílico cede inmediatamente un protón a la amina cuando ambos compuestos se mezclan. El producto final de la reacción es una sal de tipo carboxilato de amonio; el carboxilato no es un ion reactivo, y la amina protonada no es un nucleófilo.



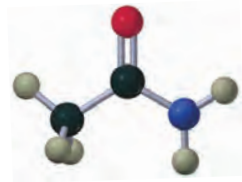
PROBLEMA 20♦

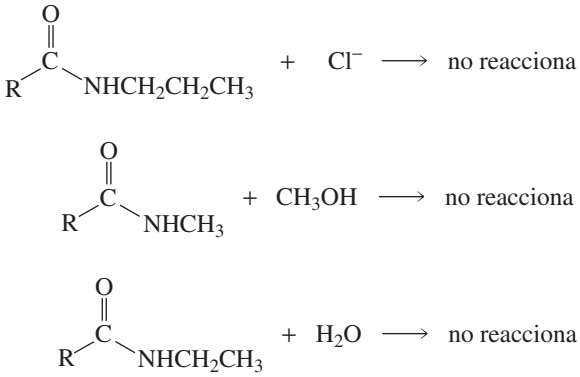
Muestre como se puede preparar cada uno de los siguientes ésteres, utilizando un ácido carboxílico como reactivo de partida.

a. butirato de metilo (responsable con olor a manzanas).
b. acetato de octilo (responsable con olor a naranjas).

11.11 REACCIONES DE AMIDAS

Las amidas son compuestos muy poco reactivos. No reaccionan con los iones de halogenuros, alcoholes o agua porque, en cada caso, el nucleófilo que realiza el ataque es una base más débil que el grupo saliente de una amida. (Tabla 11.1)

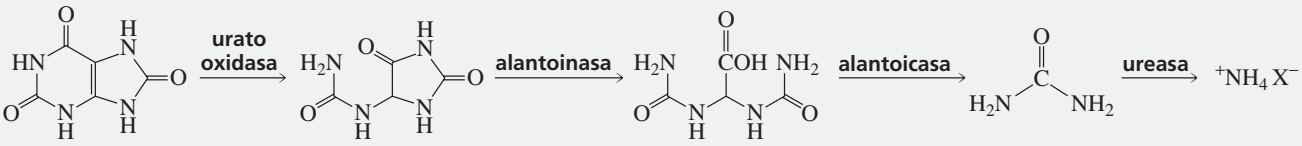

acetamida



Se verá más adelante que las amidas reaccionan con el agua y los alcoholes, si hay un ácido presente para catalizar la reacción. (Sección 11.12).

Los dálmatas: no se debe jugar con la madre naturaleza

Cuando los aminoácidos son metabolizados, el exceso de nitrógeno se concentra en el ácido úrico, un compuesto con cinco enlaces amida. En una serie de reacciones de hidrólisis, cada una catalizada por una enzima diferente, se degrada el ácido úrico (un enlace amida cada vez) hasta convertirlo en el ion amonio. El alcance de la degradación del ácido úrico depende de cada especie. Los primates, aves, reptiles e insectos eliminan el exceso de nitrógeno como ácido úrico. Otros mamíferos excretan el exceso de nitrógeno como alantoína. El exceso de nitrógeno en animales acuáticos se elimina como ácido alantoico, urea o sales de amonio.



ácido úrico excretado por: aves, reptiles, insectos, primates

alantoina — mamíferos (excepto primates)

ácido alantoico — vertebrados marinos

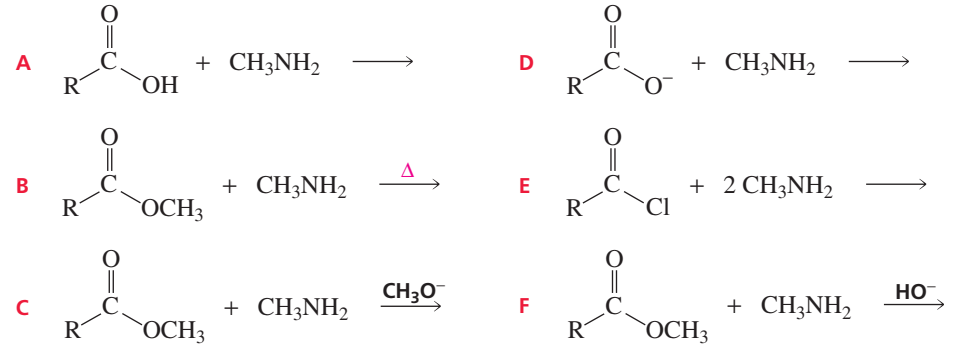
urea — peces cartilaginosos, anfibios

sal de amonio — invertebrados marinos

Los dálmatas, a diferencia de otros perros, excretan altos niveles de ácido úrico. Esto se debe a que los criadores de dálmatas han seleccionado los que no tienen pelos blancos en las manchas negras, y el gen que codifica los pelos blancos está ligado al gen responsable de la hidrólisis del ácido úrico en alantoina. Los dálmatas, por lo tanto, son susceptibles de padecer gota, una dolorosa acumulación de ácido úrico en las articulaciones.

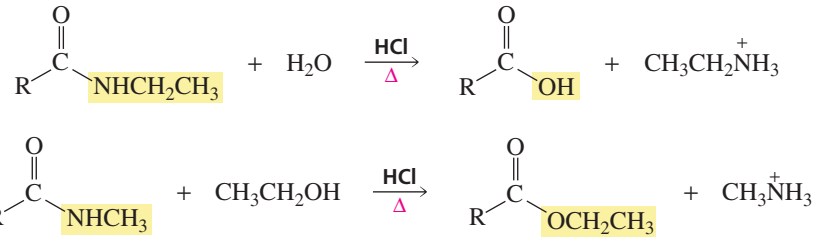
PROBLEMA 21♦

¿Cual de las siguientes reacciones conduciría a la formación de una amida?



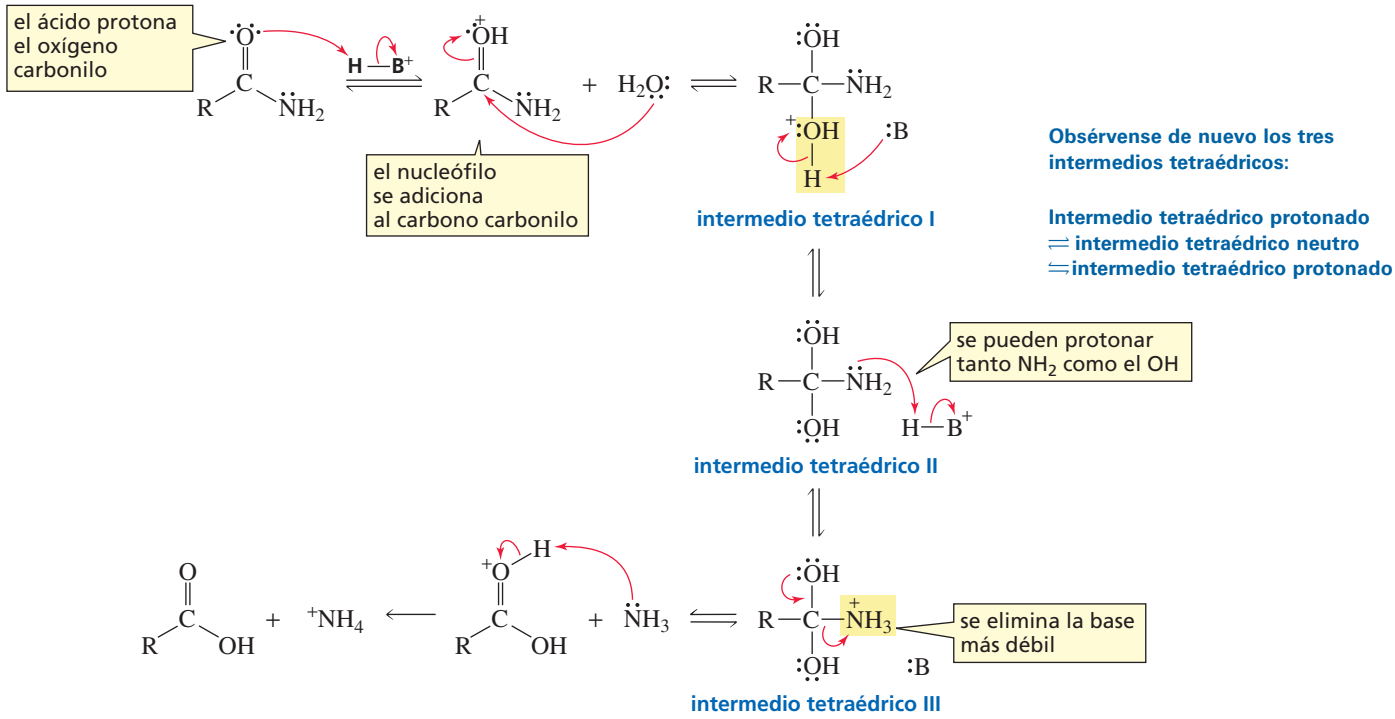
11.12 HIDRÓLISIS Y ALCOHOLISIS DE AMIDAS CON CATÁLISIS ÁCIDA

Las amidas reaccionan con agua para formar ácidos carboxílicos, y con alcoholes para formar ésteres, si la mezcla de reacción se calienta en presencia de un ácido.



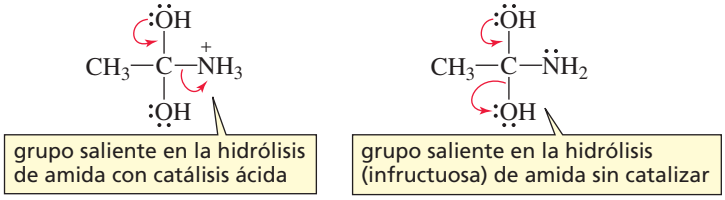
El mecanismo de la hidrólisis de una amida con catálisis ácida es exactamente el mismo que el mecanismo de hidrólisis de un éster con catálisis ácida mostrado en la página 407.

MECANISMO PARA HIDRÓLISIS DE UNA AMIDA CON CATÁLISIS ÁCIDA



- El ácido protona el oxígeno carbonilo, lo que incrementa la susceptibilidad del carbono carbonilo a ser atacado por un nucleófilo.
- La adición de un nucleófilo (H_2O) al carbono carbonilo conduce a la formación del intermedio tetraédrico I, el cual está en equilibrio con su forma no protonada, el intermedio II.
- La re-protonación puede ocurrir, tanto en el oxígeno para regenerar el intermedio I, como en el nitrógeno para formar el intermedio III. La protonación del nitrógeno está favorecida porque el grupo NH_2 es una base más fuerte que el grupo OH.
- De los dos posibles grupos salientes en el intermedio tetraédrico III (HO^- y NH_3), el NH_3 es la base más débil, por lo cual es la que se elimina.
- Como la reacción se lleva a cabo en medio ácido, el NH_3 se protonará después de ser eliminado del intermedio tetraédrico. Esto impide que ocurra la reacción inversa porque el NH_4^+ ya no es un nucleófilo.

Ahora se analizará por qué una amida no puede ser hidrolizada sin un catalizador. En una reacción no catalizada, la amida no sería protonada, por lo tanto, el agua, un nucleófilo muy pobre, debería atacar a la amida que es muy poco susceptible a adiciones nucleófilas, comparada con una amida protonada. Aún más importante, en la reacción sin catalizar, el grupo NH_2 de un intermedio tetraédrico no se protonaría. Por lo tanto, el HO^- se eliminaría del intermedio tetraédrico (porque el HO^- es una base más débil que el $^-NH_2$), lo cual regeneraría la amida.



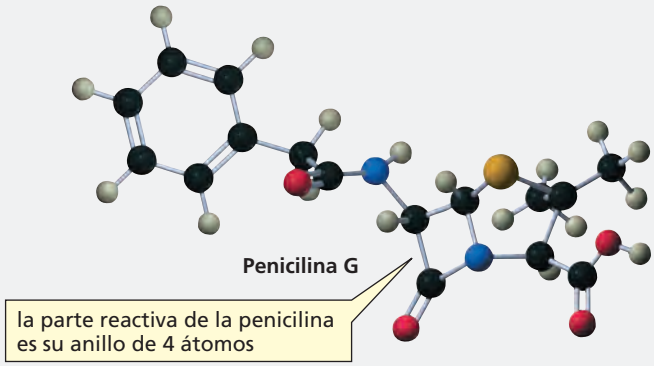
Cuando una amida reacciona con un alcohol en presencia de un ácido para formar un éster, sigue el mismo mecanismo que utiliza con el agua para formar un ácido carboxílico.

El descubrimiento de la penicilina

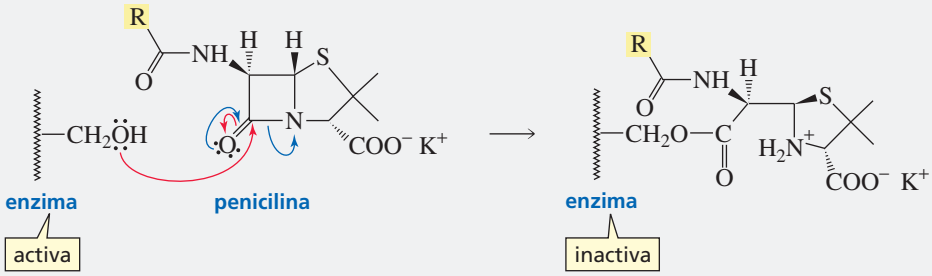
Sir Alexander Fleming era profesor de bacteriología de la Universidad de Londres. La historia dice que un día Fleming estaba a punto de tirar un cultivo de bacterias estafilococos que había sido contaminado por una rara cepa de moho *Penicillium notatum*. Observó que la bacteria había desaparecido en donde habían partículas del moho. Esto le sugirió que el moho debía haber producido una sustancia antibacteriana. Diez años después, en 1938, la sustancia activa (Penicilina G) fue aislada, pero el atraso permitió que los medicamentos del tipo sulfa fueran los primeros antibióticos (Sección 18.13).

Después que se observó que la penicilina G curaba infecciones bacterianas en ratones, se utilizó exitosamente con humanos, en 1941, en nueve casos de infecciones bacterianas. Para 1943, fue producida para uso militar y se utilizó primero para atender heridos de guerra en Sicilia y Tunez. Este medicamento estuvo disponible para la población civil en 1944. La guerra ejerció presión para que determinar la estructura de la penicilina G fuera una prioridad, debido a que una vez que su estructura se determinara, sería posible sintetizar grandes cantidades de este antibiótico.

La penicilina y la resistencia a los antibióticos

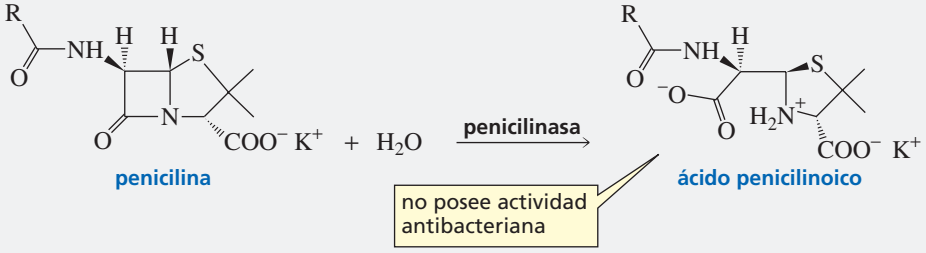


La actividad antibiótica de la penicilina se debe a su capacidad para acilar (colocar un grupo acilo sobre) el grupo CH_2OH de una enzima que juega un papel importante en la síntesis de la pared celular de las bacterias. La acilación ocurre por una reacción de sustitución nucleófila de acilo: el grupo CH_2OH se adiciona al carbono carbonilo del anillo de cuatro átomos de la amida, formando un intermedio tetraédrico (flecha roja). El anillo de cuatro átomos de la amida es más reactivo que una amida no cíclica porque cuando el enlace π se regenera, la tensión en el anillo de cuatro átomos se libera cuando el grupo amino es eliminado (flecha azul).



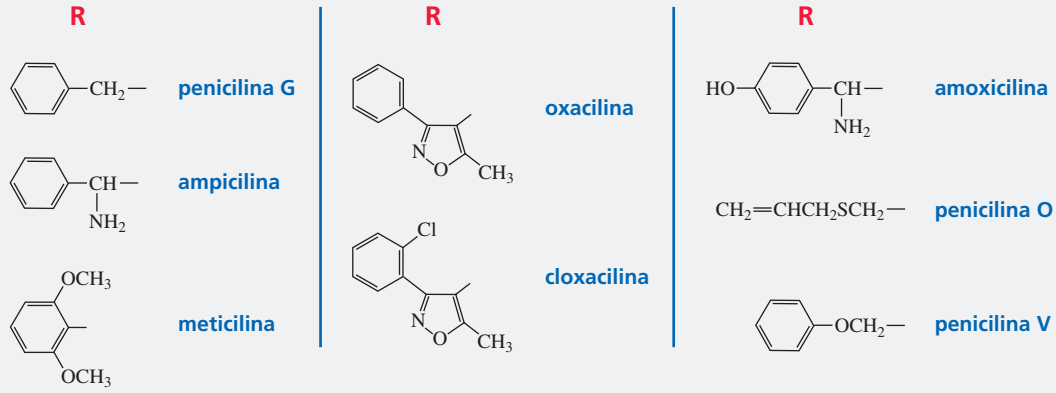
La acilación inactiva la enzima, y la bacteria que se encuentra en crecimiento activo muere porque está inhabilitada para sintetizar paredes bacterianas funcionales. La penicilina no tiene efecto en las células de los mamíferos ya que éstas no están delimitadas por paredes celulares. Las penicilinas se almacenan a baja temperatura para evitar la hidrólisis de la amida.

Las bacterias resistentes a la penicilina secretan la penicilinasa, una enzima que cataliza la hidrólisis de la amida. El producto de dicha reacción posee un anillo abierto que carece de actividad antibacteriana.



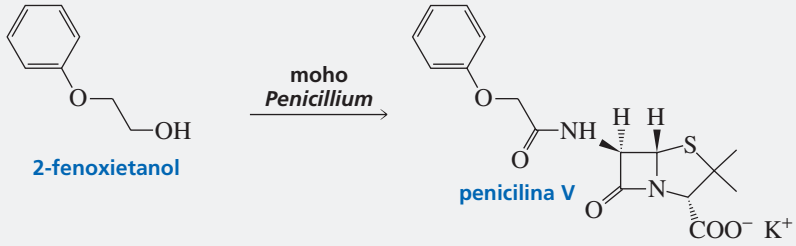
Las penicilinas de uso clínico

Más de 10 penicilinas diferentes se utilizan actualmente con propósitos clínicos. Solo difieren en el grupo (R) unido al grupo carbonilo. Aquí se muestra la variabilidad de grupos (R) de estas penicilinas. Además de sus diferencias estructurales, las penicilinas difieren en los organismos contra los que son más efectivas. Así mismo, también difieren en su susceptibilidad a ser hidrolizadas por la penicilinasa. Por ejemplo, la meticilina, una penicilina sintética, es efectiva contra las bacterias que poseen resistencia a la penicilina G, la penicilina obtenida de fuentes naturales. Casi 19% de los humanos son alérgicos a la penicilina G.



Una penicilina semisintética

La penicilina V es una penicilina semisintética de uso clínico. No es una penicilina de origen natural, pero tampoco es una penicilina verdaderamente sintética, porque los químicos no la sintetizan. El moho *Penicillium* la sintetiza tras ser alimentado con 2-fenoxietanol, el compuesto requerido para el grupo R.

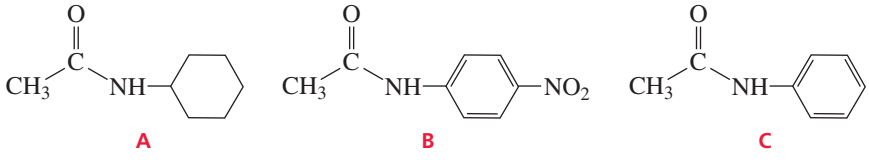


PROBLEMA 22

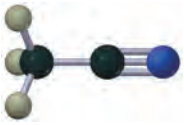
Escriba el mecanismo para la reacción con catálisis ácida de una amina con un alcohol para formar un éster.

PROBLEMA 23♦

Ordene las siguientes amidas en orden de mayor a menor reactividad para una hidrólisis con catálisis ácida.



11.13 NITRILOS



acetonitrilo

Los **nitrilos** son compuestos que contienen un grupo ciano (C≡N). Se consideran derivados de los ácidos carboxílicos porque, como los otros derivados de los ácidos carboxílicos, los nitrilos pueden hidrolizarse a ácidos carboxílicos.

Nomenclatura de los nitrilos

En la nomenclatura sistemática, los nitrilos se nombran agregando la terminación «nitrilo» a la raíz del alcano correspondiente. Obsérvese en los siguientes ejemplos, que el triple enlace del carbono del nitrilo se incluye en el número de carbonos de la cadena más larga.

	$CH_3C{\equiv}N$	$CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{\vert}{C}}HCH_2CH_2CH_2C{\equiv}N$	$CH_2{=}CHC{\equiv}N$
nombre sistemático:	etanonitrilo	5-metilhexanonitrilo	propenonitrilo
nombre común:	acetonitrilo	δ-metilcapronitrilo	acrilonitrilo
	cianuro de metilo	cianuro de isohexilo	

En la nomenclatura común, los nitrilos se nombran eliminando la palabra «ácido» del nombre del ácido carboxílico y remplazando la terminación «ico» por la terminación «nitrilo». Se pueden nombrar como cianuros de alquilo (utilizando el nombre del grupo alquilo que está unido al carbono del triple enlace.

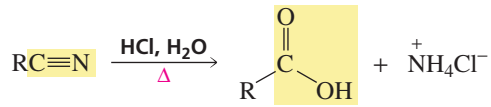
PROBLEMA 24♦

Diga dos nombres para cada uno de los siguientes nitrilos:

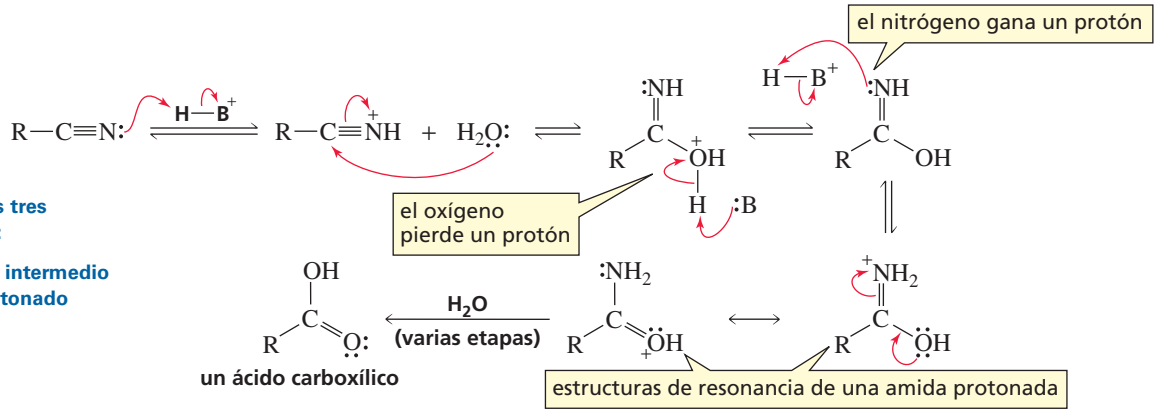
a. $CH_3CH_3CH_2C{\equiv}N$ **b.** $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}HCH_2CH_2C{\equiv}N$

Reacciones de los nitrilos

Los nitrilos son aún más difíciles de hidrolizar que las amidas, pero se hidrolizan lentamente a ácido carboxílico cuando son calentados con agua y ácido.



MECANISMO PARA HIDRÓLISIS DE UN NITRILO CON CATÁLISIS ÁCIDA



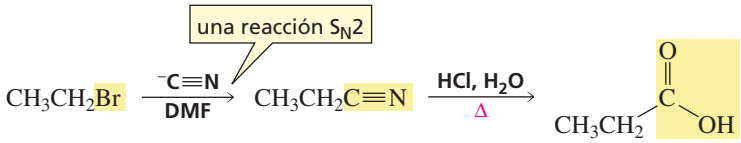
Obsérvense de nuevo los tres intermedios tetraédricos:

intermedio protonado ⇌ intermedio neutro ⇌ intermedio protonado

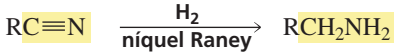
- El ácido protona al nitrógeno del grupo ciano, que hace al carbono del grupo ciano más suceptible de un ataque nucleofílico con adición de agua. (El ataque del agua a un grupo ciano protonado es análogo a la adición de agua a un grupo carbonilo protonado).

- Una base toma un protón del oxígeno, formando una especie neutra que puede ser reprotonada sobre el oxígeno, o protonada sobre el nitrógeno. La protonación sobre el nitrógeno forma una amida protonada con dos estructuras de resonancia, que se muestran al final del esquema de reacción.
- La amida protonada es inmediatamente hidrolizada a ácido carboxílico (porque una amida es más fácil de hidrolizar que un nitrilo) por medio del mecanismo de catálisis ácida que se muestra en la página 415.

Los nitrilos se pueden preparar mediante una reacción S_N2 de halogenuros de alquilo con el ion cianuro. Como un nitrilo se puede hidrolizar a ácido carboxílico, es posible convertir un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico. Obsérvese que el ácido carboxílico tiene un carbono más que el halogenuro de alquilo.



La hidrogenación catalítica de un nitrilo es otra forma de preparar una amina primaria. El níquel Raney es el catalizador metálico preferido para esta reducción.



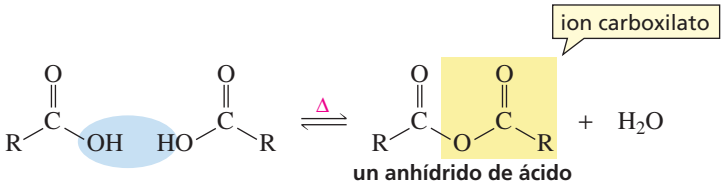
PROBLEMA 25♦

¿Qué halogenuros de alquilo forman los siguientes ácidos carboxílicos, después de reaccionar con cianuro de sodio seguido de calentamiento del producto en una disolución acuosa acidificada?

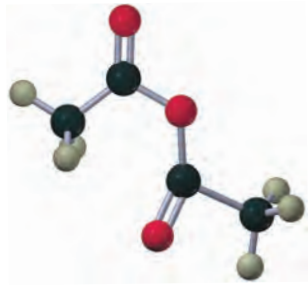
a. ácido butírico **b.** ácido isovalérico **c.** ácido hexanoico

14.14 ANHÍDRIDOS DE ÁCIDO

La pérdida de agua en dos moléculas de ácido carboxílico produce un **anhídrido de ácido**. «Anhídrido» significa «sin agua». Por consiguiente, un anhídrido de ácido puede ser preparado al calentar un ácido carboxílico. Un anhídrido es un *derivado de ácido carboxílico*, porque el OH de un ácido carboxílico ha sido remplazado por un ion carboxilato.



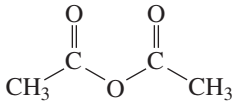
un anhídrido de ácido



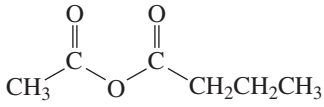
anhídrido acético

Nomenclatura de los anhídridos

Si las dos moléculas de ácido carboxílico que forman un anhídrido son las mismas, el anhídrido es un **anhídrido simétrico**. Si son diferentes, es un **anhídrido mixto**. Los anhídridos simétricos se nombran remplazando la palabra «ácido» en el ácido correspondiente por «anhídrido». Los anhídridos mixtos se nombran indicando primero la palabra «anhídrido» y luego se deben mencionar los nombres de ambos ácidos (sin escribir la palabra «ácido») en orden alfabético.



nombre sistemático: anhídrido etanoico
nombre común: anhídrido acético
un anhídrido simétrico

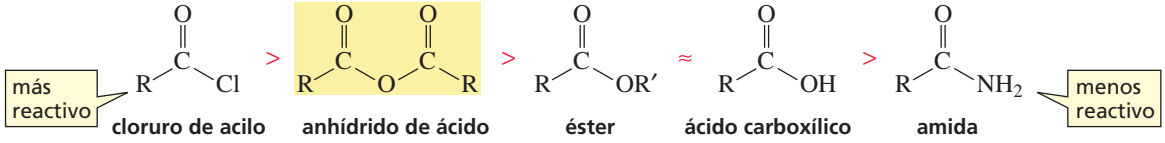


anhídrido butanoico etanoico
anhídrido acético butírico
un anhídrido mixto

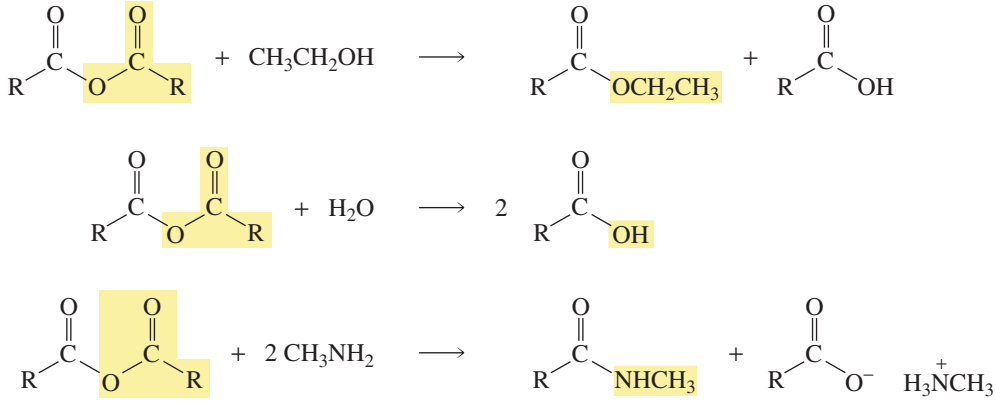
Reacciones de los anhídridos

El grupo saliente de un anhídrido es un ion carboxilato (El valor de pK_a de su ácido conjugado es ~ 5), lo que significa que un anhídrido es menos reactivo que un cloruro de acilo, pero más reactivo que un éster o un ácido carboxílico (Tabla 11.1).

reactividades relativas de los ácidos carboxílicos y sus derivados



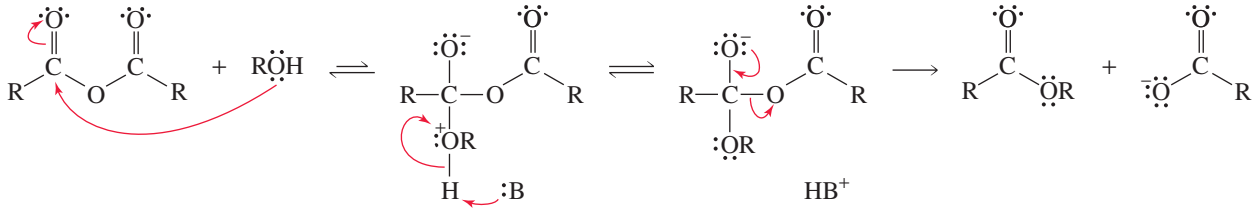
Por lo tanto, un anhídrido de ácido reacciona con un alcohol para formar un éster y un ácido carboxílico, y con una amina para formar una amida y un ion carboxilato. En cada caso, el nucleófilo entrante (después de perder su protón) es una base más fuerte que el ion carboxilato saliente. (Se debe tener presente que un derivado de ácido carboxílico se puede convertir en uno menos reactivo, pero no en uno más reactivo; Sección 11.12)



En la reacción de una amina con un anhídrido, se debe utilizar doble cantidad de amina para que haya suficiente amina para reaccionar con el compuesto carbonílico y con el protón producido en la reacción (Sección 11.6).

Las reacciones de anhídridos de ácido siguen los mismos mecanismos descritos en la Sección 11.6. Por ejemplo, compárese el mecanismo para la reacción de un anhídrido de ácido con un alcohol con el mecanismo de la reacción de un cloruro de acilo con un alcohol de la página 418.

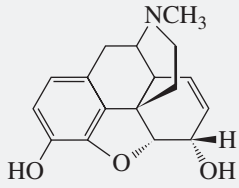
MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN ANHÍDRIDO DE ÁCIDO CON UN ALCOHOL



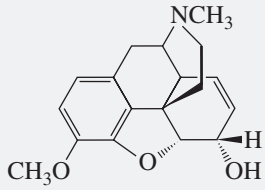
- El nucleófilo se adiciona al carbono carbonilo, formando un intermedio tetraédrico.
- Se elimina un protón del intermedio tetraédrico
- Se elimina el ion carboxilato, la base más débil de las dos bases en el intermedio tetraédrico.

Lo que realmente detectan los perros antidrogas

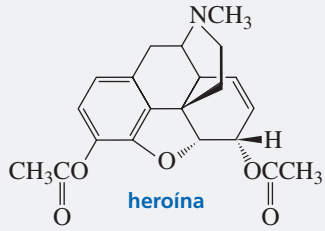
La morfina es el analgésico más ampliamente utilizado para tratar dolores severos, es el estándar con el que se comparan otros medicamentos para el tratamiento del dolor. Aunque los científicos han aprendido a sintetizar la morfina, la mayoría de la morfina comercial se obtiene del opio, un fluido lechoso exudado por una especie de amapola (ver página 2). La morfina está presente en el opio en concentraciones tan altas como el 10 %. El opio se utiliza por sus propiedades analgésicas desde el año 4000 A.C. En la época de los romanos, tanto el uso del opio, como la adicción al mismo, estaban bastante extendidos. La metilación de uno de los grupos OH de la morfina produce codeína, el cual tiene una décima parte de la actividad analgésica de la morfina. La codeína inhibe profundamente el reflejo de la tos.



morfina

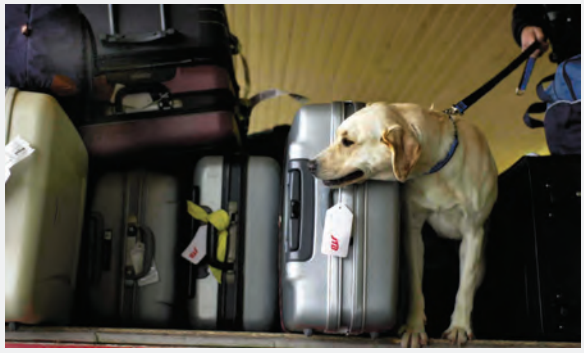


codeína



heroína

La heroína, que es mucho más potente (y mucho más consumida) que la morfina, se sintetiza tratando la morfina con anhídrido acético. Esto coloca un grupo acetil en cada uno de los grupos OH de la morfina. Por lo tanto, el ácido acético se forma como un producto de la reacción. Para detectar heroína, las agencias de control de drogas utilizan perros entrenados para reconocer el penetrante olor del ácido acético.



PROBLEMA 26

a. Proponga un mecanismo para la reacción del anhídrido acético con agua
b. Cómo difiere este mecanismo del mecanismo de reacción del anhídrido acético con un alcohol?

PROBLEMA 27

Proponga un mecanismo para la reacción de un cloruro de acilo con el ion acetato para formar un anhídrido de ácido.

PROBLEMA 28♦

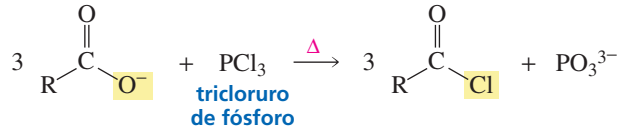
a. ¿Qué cloruro de acilo y qué ion carboxilato se podrán usar para formar el anhídrido mixto de la página 419?
b. ¿Qué otro conjunto de reactivos podrían utilizarse?

11.15 ACTIVACIÓN DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

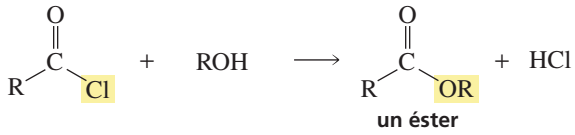
De los distintos tipos de compuestos carbonílicos discutidos en este capítulo (cloruros de acilo, anhídridos de ácido, ésteres, ácidos carboxílicos y amidas), los ácidos carboxílicos son los más fácilmente disponibles, tanto en el laboratorio como en las células. Por

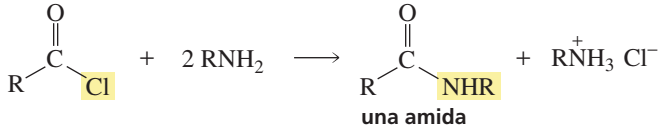
tanto, los ácidos carboxílicos son los reactivos más probablemente disponibles cuando un químico o una célula necesitan sintetizar un derivado de ácido carboxílico. Sin embargo, se ha visto que los ácidos carboxílicos son relativamente poco reactivos en reacciones de sustitución nucleófila de acilo, porque el grupo OH de un ácido carboxílico es una base fuerte y por ende un mal grupo saliente. Y a pH fisiológico (pH = 7,4), un ácido carboxílico es aún más resistente a una sustitución nucleofílica de acilo porque existe predominantemente en su forma básica, que no es reactiva y posee carga negativa. Así, tanto los químicos como las células necesitan una forma de activar los ácidos carboxílicos de manera que puedan experimentar rápidamente reacciones de sustitución nucleófila de acilo. Primero se verá cómo los activan los químicos y luego se verá cómo lo hacen las células.

Para los químicos, una forma de activar los ácidos carboxílicos es convertirlos en cloruros de acilo, los derivados de ácidos carboxílicos más reactivos de todos. Un ácido carboxílico se puede convertir en un cloruro de acilo al calentarse con tricloruro de fósforo (PCl_3).



Una vez formado el cloruro de acilo, se pueden sintetizar una amplia gama de derivados de ácidos carboxílicos utilizando el nucleófilo apropiado.





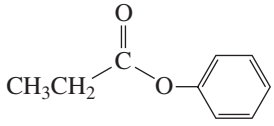
PROBLEMA 29♦

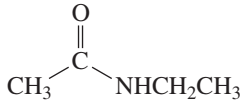
¿Qué cloruro de acilo y qué amina se requerirán para sintetizar las siguientes amidas?

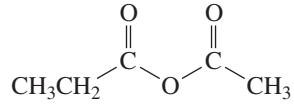
a. *N*-etilbutanamida **b.** *N*, *N*-dimetiletanamida

PROBLEMA 30♦

¿Cómo se sintetizarían los siguientes compuestos a partir de un ácido carboxílico?

a. 

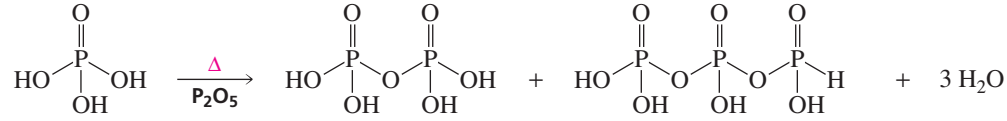
b. 

c. 

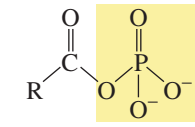
11.16 ACTIVACIÓN CELULAR DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

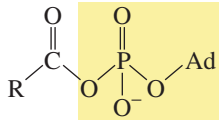
La síntesis de compuestos por un organismo vivo se denomina: **biosíntesis**. Los cloruros de acilo y los anhídridos de ácido son demasiado reactivos para ser utilizados como reactivos en las células. Las células viven en un ambiente predominantemente acuoso, y los cloruros de acilo y los anhídridos de ácido se hidrolizan rápidamente en agua. Así, las células deben activar los ácidos carboxílicos de una forma diferente.

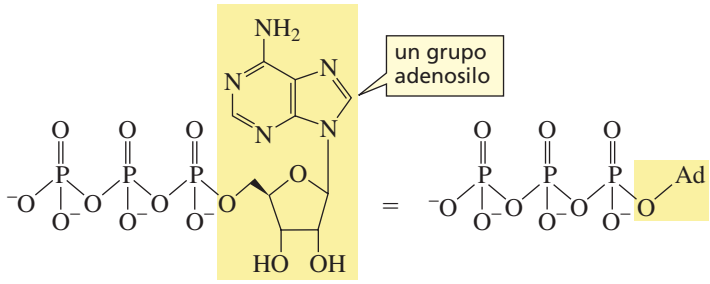
Cuando el ácido fosfórico se calienta con P_2O_5 (un agente desecante), pierde agua, formando un fosfoanhídrido llamado ácido pirofosfórico. Su nombre viene de *pyr*, la palabra griega para fuego, dado que el ácido pirofosfórico se prepara con «fuego» (es decir, por calentamiento). También se forman el ácido trifosfórico y ácidos polifosfóricos superiores.



Una manera de activar un ácido carboxílico en las células es utilizar trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés) para convertir los ácidos carboxílicos en **fosfatos de acilo** o en **adenilatos de acilo** (compuestos carbonílicos con buenos grupos salientes). El ATP es un éster de ácido trifosfórico. Su estructura se muestra a continuación tanto en su forma completa, como con su forma abreviada utilizando «Ad» en lugar del grupo adenosilo.

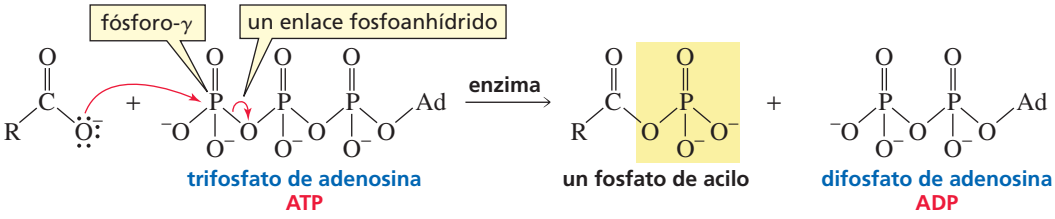

un fosfato de acilo


un adenilato de acilo

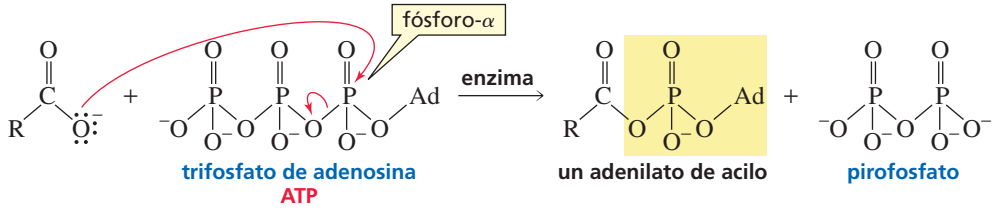


Los fosfatos de acilo y los adenilatos de acilo son anhídridos mixtos de un ácido carboxílico y un ácido fosfórico.

Un fosfato de acilo se forma por el ataque nucleófilo de un ion carboxilato sobre el fósforo-γ (el fósforo más alejado del grupo adenosilo) del ATP. El ataque del nucleófilo rompe el **enlace fosfoanhídrido** (antes que el enlace **π**), por lo que no se forma ningún intermedio. En esencia, es una reacción S_N2 con un difosfato de adenosina (ADP, por sus siglas en inglés) como grupo saliente.



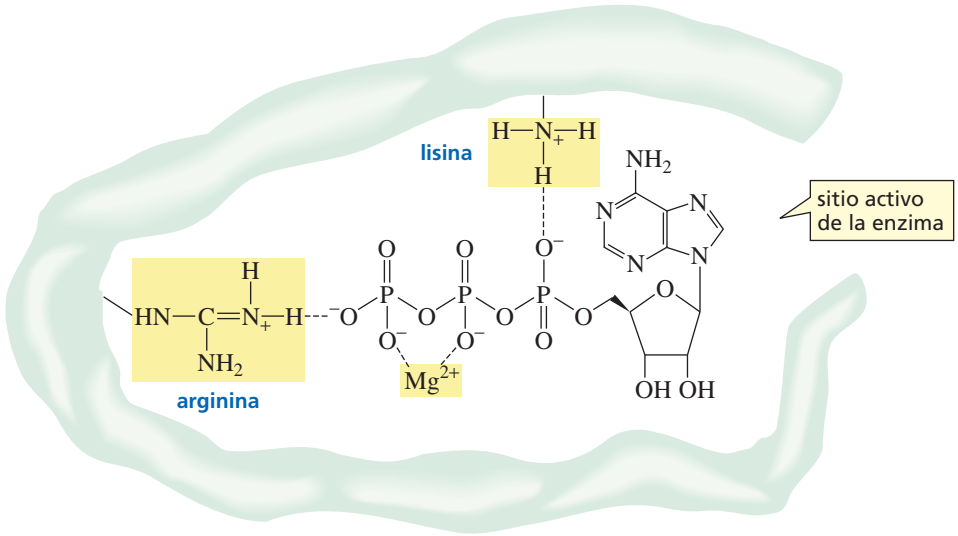
Un adenilato de acilo se forma por el ataque nucleófilo de un ion carboxilato sobre el fósforo-α del ATP (el fósforo más cercano al grupo adenosilo).



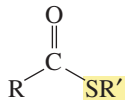
Si un nucleófilo ataca el fósforo-γ o el fósforo-α dependerá de la enzima que cataliza la reacción.

Como tanto el anión carboxilato, como el ATP, están cargados negativamente, no pueden reaccionar el uno con el otro a menos que ambos estén en el sitio activo de la enzima. Una de las funciones de las enzimas que catalizan estas reacciones es neutralizar las cargas negativas del ATP, para que pueda reaccionar con un nucleófilo

(Figura 11.2). Las reacciones catalizadas por enzimas que tienen ATP como uno de sus reactivos requieren Mg^{2+}, que ayuda a reducir la carga negativa sobre el ATP en el sitio activo.

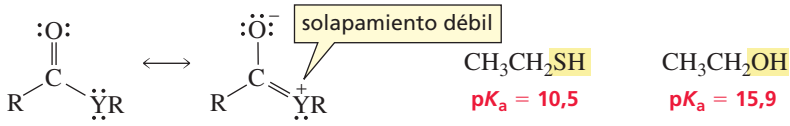


▶ **Figura 11.2**
Las interacciones entre el ATP, Mg^{2+}, y los grupos cargados positivamente en el sitio activo de una enzima.


un tioéster

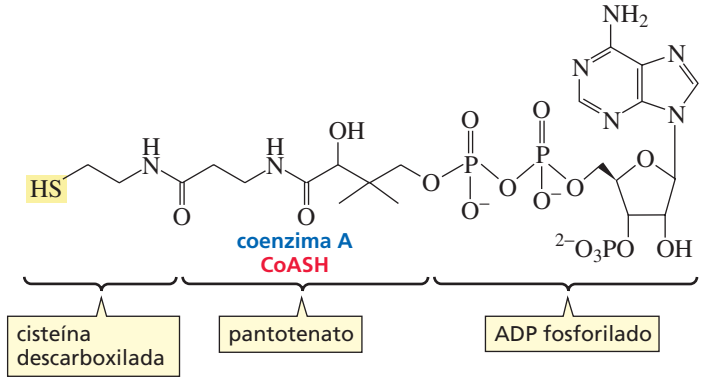
Las células también pueden activar un ácido carboxílico para convertirlo en un tioéster. Un **tioéster** es un éster con un azufre en lugar del oxígeno del grupo alcoxi.

El carbono carbonilo de un tioéster es más suceptible a un ataque nucleofílico que el carbono carbonilo de un éster oxigenado, porque la deslocalización electrónica sobre el oxígeno carbonilo reduce la reactividad del grupo carbonilo, siendo más débil cuando Y es S que cuando Y es O (Sección 11.6). La deslocalización electrónica es más débil, porque el solapamiento entre el orbital 3*p* del azufre y el orbital 2*p* del carbono es menor que el solapamiento entre el orbital 2*p* del oxígeno y el orbital 2*p* del carbono.

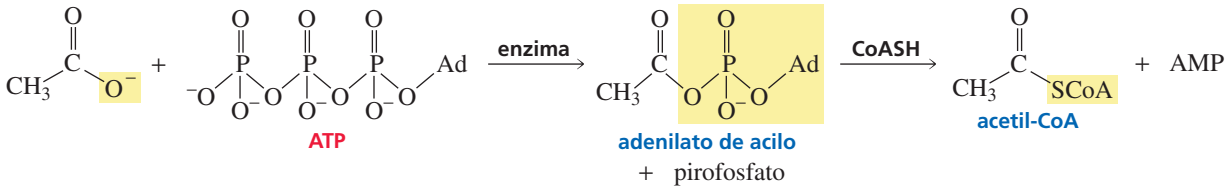


Además, el intermedio tetraédrico que se forma de un tioéster experimenta eliminación más rápidamente que el intermedio tetraédrico que se forma de un éster con oxígeno porque el ion tiolato es una base más débil y por lo tanto, es más sencillo eliminarlo que un ion alcóxido.

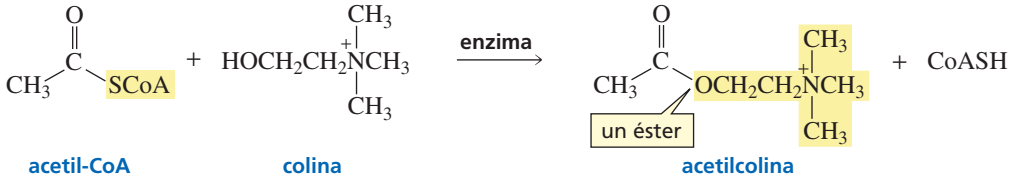
El tiol utilizado en sistemas biológicos para la formación de tioésteres es la coenzima A. El compuesto se escribe «CoASH» para enfatizar que el grupo tiol es la parte reactiva de la molécula. La CoASH se compone de una cisteína descarboxilada (un aminoácido), pantotenato (una vitamina) y difosfato de adenosina fosforilado.



Cuando una célula convierte un ácido carboxílico en un tioéster, primero convierte al ácido en un adenilato de acilo. El adenilato de acilo reacciona después con CoASH para formar el tioéster. El tioéster más común en las células es la acetil-CoA.

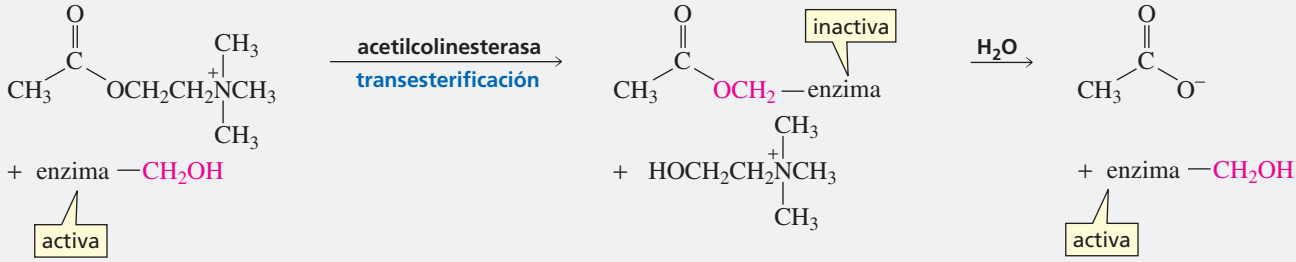


La acetilcolina (un éster) es un ejemplo de compuesto que las células sintetizan utilizando la acetil-CoA. La acetilcolina es un *neurotransmisor* (estos es, transmite impulsos nerviosos a través de las sinapsis (espacios) entre las células nerviosas).

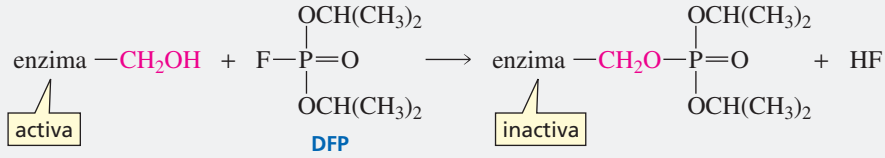


Impulsos nerviosos, parálisis e insecticidas

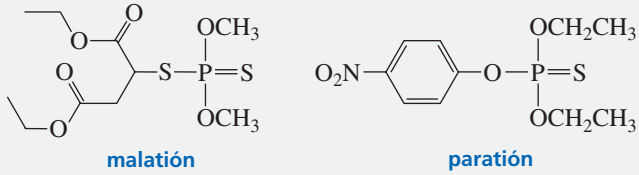
Tras la transmisión de un impulso entre dos células nerviosas, la acetilcolina debe hidrolizarse inmediatamente para permitir a la célula receptora recibir otro impulso. La acetilcolinesterasa (la enzima que cataliza la hidrólisis) posee un grupo CH_2OH que es necesario para su actividad catalítica. El grupo CH_2OH participa en la reacción de transesterificación con acetilcolina, lo cual libera la colina. La hidrólisis del grupo éster unido a la enzima restablece su forma activa.



El fluorofosfato de diisopropilo (DFP, por sus siglas en inglés), un gas nervioso de uso militar que fue utilizado durante la segunda guerra mundial, inactiva la acetilcolinesterasa reaccionando con su grupo CH_2OH. Cuando la enzima se inactiva, los impulsos nerviosos no se transmiten apropiadamente y sobreviene la parálisis. El DFP es extremadamente tóxico. Su LD_{50} (la dosis letal para el 50 % de los animales de prueba) es de solo 0,5 mg/kg de peso corporal.



El malatión y el paratión, insceticidas ampliamente utilizados, son compuestos relacionados con el DFP. La LD_{50} del malation es 2.800 mg/kg. El parathion es mucho más tóxico, con una LD_{50} de 2mg/kg.

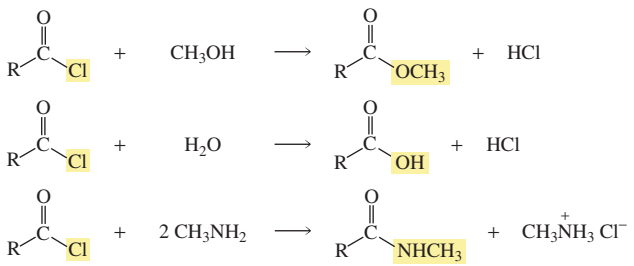


CONCEPTOS A RECORDAR

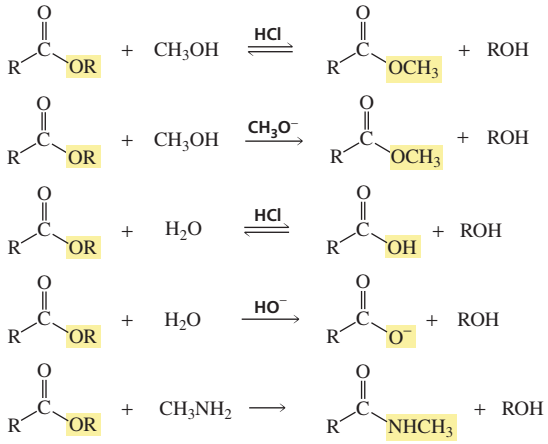
- Un **grupo carbonilo** es un carbono unido mediante un doble enlace a un oxígeno; un **grupo acilo** es un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo (R).
- **Los cloruros de acilo, anhídridos de ácido, ésteres y amidas** se llaman: **derivados de ácidos carboxílicos** porque únicamente difieren de un ácido carboxílico en la naturaleza del grupo que ha remplazado el grupo OH del ácido carboxílico.
- La reactividad de los compuestos carbonílicos reside en la polaridad del grupo carbonilo; el carbono carbonilo posee una carga parcial positiva que atrae a los nucleófilos.
- Los ácidos carboxílicos y los derivados de ácidos carboxílicos experimentan **reacciones de sustitución nucleófila de acilo**, en las cuales un nucleófilo remplaza al sustituyente unido al grupo acilo en el reactivo.
- Un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico experimentarán una reacción de sustitución nucleófila de acilo, siempre que el nuevo grupo adicionado al intermediario tetraédrico sea una base más fuerte que el grupo unido al grupo acilo en el reactivo.
- Generalmente, un compuesto con un carbono sp^3 unido a un oxígeno es inestable si el carbono sp^3 esta enlazado a otro átomo electronegativo.
- Cuanto más débil sea la base unida a un grupo acilo, más fácilmente se producirán los dos pasos de la sustitución nucleófila de acilo.
- Las reactividades relativas hacia las sustituciones nucleófilas de acilo son: cloruros de acilo > anhídridos de ácido > ésteres ~ ácidos carboxílicos > amidas > iones carboxilato.
- **Hidrólisis, alcohólisis y aminólisis** son reacciones en las cuales el agua, los alcoholes y las aminas, respectivamente, convierten un compuesto en dos compuestos.
- Una **reacción de transesterificación** convierte un éster en otro éster.
- La velocidad de hidrólisis se puede incrementar por un ácido o por HO^-; la velocidad de transesterificación se puede aumentar por un ácido o por RO^-.
- Un ácido aumenta la velocidad de formación del intermedio tetraédrico al protonar el oxígeno carbonilo, lo cual aumenta la electrofilia del carbono carbonilo.
- Un ácido disminuye la basicidad del grupo saliente al protonarlo, lo cual lo hace más fácil de eliminar.
- El ion hidróxido (o alcóxido) aumentan la velocidad de formación del intermedio tetraédrico (es mejor nucleófilo que el agua o un alcohol) e incrementa la velocidad de descomposición del intermedio tetraédrico al crear un estado de transición más estable.
- El ion hidróxido solo promueve reacciones de hidrólisis; el ion alcóxido solo promueve reacciones de alcohólisis.
- En una reacción con catálisis ácida, todos los reactivos orgánicos, intermedios, y productos están cargados positivamente o son neutros; en las reacciones promovidas por el ion hidróxido o alcóxido, todos los reactivos orgánicos, intermedios y productos están cargados negativamente o son neutros.
- Las amidas son compuestos no reactivos, pero pueden reaccionar con alcoholes y agua si la mezcla de reacción se calienta en un medio ácido.
- Los nitrilos son más difíciles de hidrolizar que las amidas
- Los químicos orgánicos activan los ácidos carboxílicos al convertirlos en cloruros de acilo.
- Las células activan los ácidos carboxílicos al convertirlos en **fosfatos de acilo, adenilatos de acilo o tioésteres**.

RESUMEN DE REACCIONES

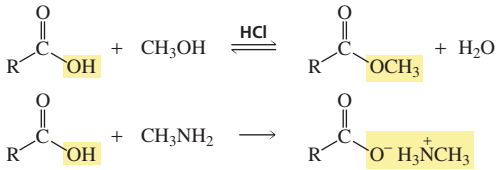
1. Reacciones de los cloruros de acilo (Sección 11.6). Los mecanismos se muestran en las páginas 417-418.



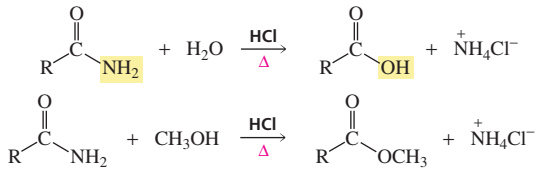
2. Reacciones de los ésteres (Secciones 11.7-11.9). Los mecanismos se muestran en las páginas 421 y 423.



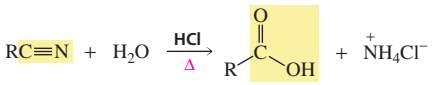
3. Reacciones de los ácidos carboxílicos (Sección 11.10).



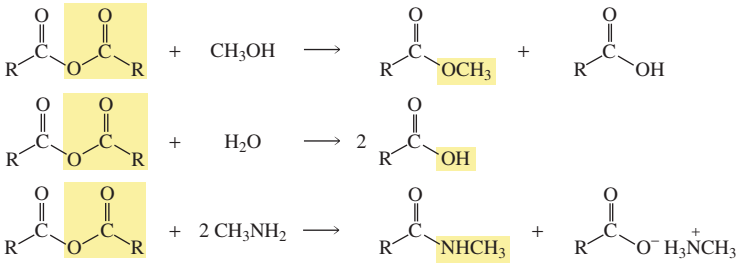
4. Reacciones de las amidas (Secciones 11.11-11.12). El mecanismo se muestra en la página 429.



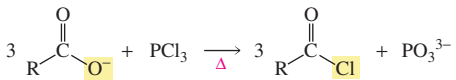
5. Hidrólisis de los nitrilos (Sección 11.13). El mecanismo se muestra en la página 432.



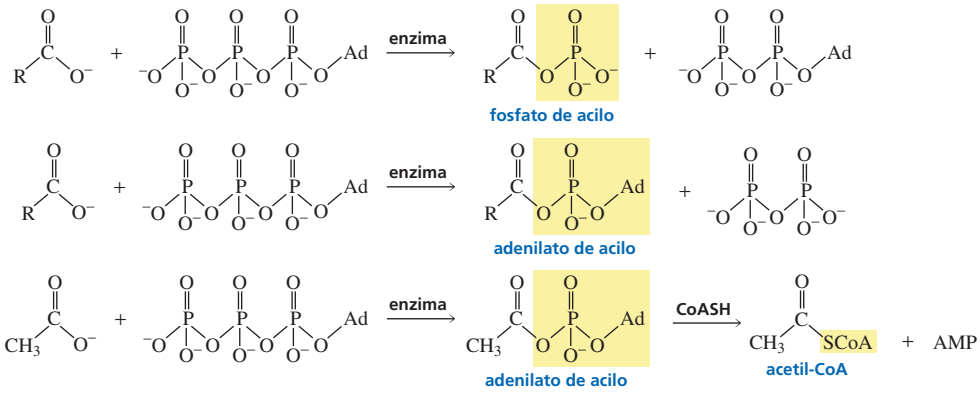
6. Reacciones de los anhídridos de ácido (Sección 11.14). El mecanismo se muestra en la página 435.



7. Activación de los ácidos carboxílicos por los químicos (Sección 11.15).



8. Activación de ácidos carboxílicos en las células (Sección 11.16). Los mecanismos se muestran en las páginas 437 y 439.

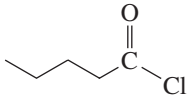


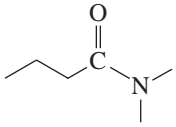
PROBLEMAS

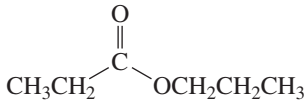
31. Dibuje la estructura de cada uno de los siguientes compuestos:

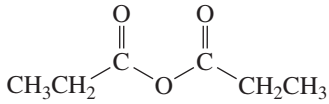
a. *N*,*N*-dimetilhexanamida
b. 3,3- dimetilhexanamida
c. propionamida
d. acetato de sodio
e. anhídrido butírico
f. 3-metilbutanenitrilo

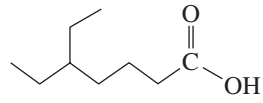
32. Asigne un nombre a los siguiente compuestos:

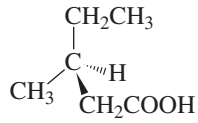
a.


b.


c.


d.


e.


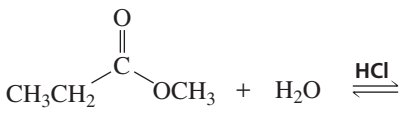
f.


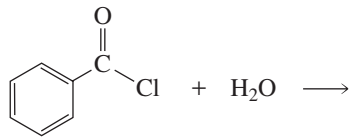
33. ¿Qué éster es más reactivo: el acetato de metilo o el acetato de fenilo?

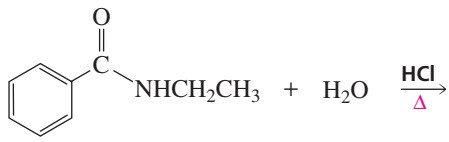
34. ¿Qué productos se formarían de la reacción del cloruro de acetilo con cada uno de los siguientes reactivos?

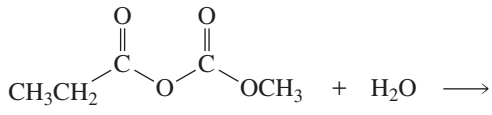
a. acetato de sodio
b. dimetilamina en exceso
c. HCl acuoso
d. NaOH acuoso
e. ciclohexanol
f. alcohol isopropílico

35. ¿Qué productos se obtendrían de las siguientes reacciones de hidrólisis?

a.


b.


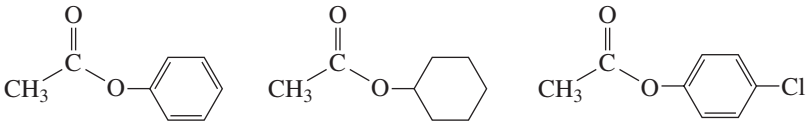
c.


d.


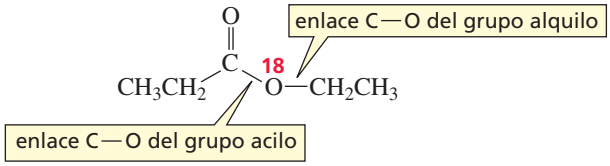
36. Si se agrega un mol de cloruro de propionilo a un mol de metilamina, solo se obtiene un 50 % de rendimiento de *N*-metilpropanamida. Sin embargo, si se agregan dos moles de metilamina a un mol de cloruro de propionilo, el rendimiento de *N*-metilpropanamida es de casi un 100 %. Explique estas observaciones.

37. **a.** ¿Qué compuesto presentará un mayor momento dipolar: el acetato de metilo o la butanona?
b. ¿De cuál de ellos se espera que tenga el mayor punto de ebullición?

38. **a.** Ordene los siguientes ésteres en orden decreciente de reactividad en la primera etapa lenta de una reacción de sustitución nucleófila de acilo (formación del intermedio tetraédrico).
b. Ordene los mismos ésteres en orden decreciente de reactividad en la segunda etapa lenta de la reacción de sustitución nucleófila de acilo (descomposición del intermedio tetraédrico).



39. D.N. Kursanov, un químico ruso, demostró que el enlace que se rompe en la hidrólisis de un éster promovida por el ion hidróxido es el enlace C—O del grupo acilo antes que el enlace C—O del grupo alquilo, estudiando la hidrólisis del siguiente éster en medio básico:



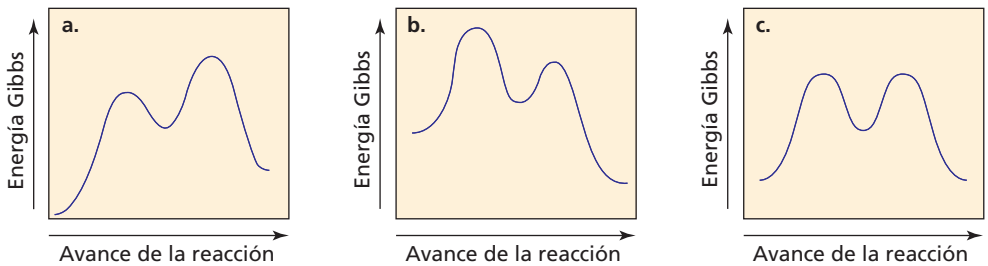
a. ¿Qué producto estará marcado con ^{18}O?
b. ¿Qué producto habría contenido el marcador isotópico de ^{18}O si se hubiese roto el enlace C—O del grupo alquilo?

40. Escriba la ecuación para:
a. La hidrólisis del cloruro de propanoilo.
b. La transesterificación del butanoato de etilo con propanol.
c. La aminólisis del pentanoato de etilo.

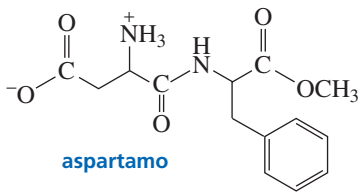
41. Utilizando un alcohol para un método y un halogenuro de alquilo para el otro, muestre dos formas de obtener los siguientes ésteres:
a. acetato de propilo (olor a peras)
b. acetato de isopentilo (olor a banano)
c. butirato de etilo (olor a piña)
d. feniletanoato de metilo (olor a miel)

42. ¿Qué reactivos permitirían convertir el propanoato de metilo en los siguientes compuestos?
a. propanoato de isopropilo
b. propanoato de sodio
c. *N*-etilpropanamida
d. ácido propanoico

43. ¿Cuál de los siguientes perfiles de reacción representa la reacción de un éster con el ion cloruro?



44. El aspartamo es un edulcorante utilizando en los productos comerciales NutraSweet y Equal, que endulza 200 veces más que la sacarosa. ¿Qué productos se obtendrían si el aspartamo se hidroliza completamente en una disolución acuosa con HCl?



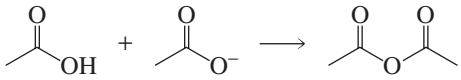
aspartamo

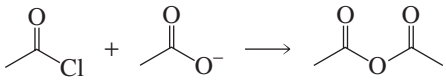
45. Una disolución acuosa de una amina primaria o secundaria reacciona con un cloruro de acilo para formar una amida como producto principal. Sin embargo, si la amina es terciaria, no se puede obtener la amida como producto de reacción. ¿Qué producto se forma? Explíquelo.

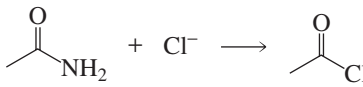
46. La reacción de hidrólisis con catálisis ácida de la acetamida ¿es una reacción reversible o irreversible? Explíquelo

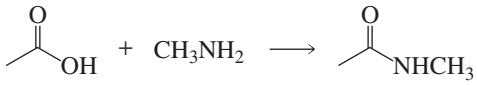
47. Cuando una estudiante trató el ácido butanodioico con tricloruro de fósforo, se sorprendió al ver que el producto obtenido era un anhídrido y no un cloruro de acilo. Proponga un mecanismo para explicar por qué obtuvo un anhídrido.

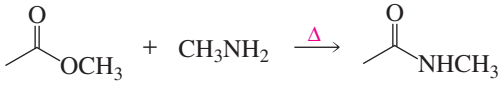
48. a. ¿Cuál de las siguientes reacciones no da el producto carbonílico mostrado?
b. ¿Cuál de las siguientes reacciones, que no ocurren, pueden ocurrir si se añade un catalizador ácido a la mezcla de reacción?

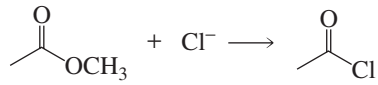
1. 

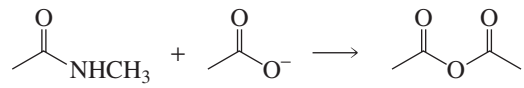
2. 

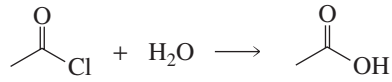
3. 

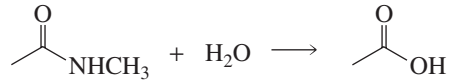
4. 

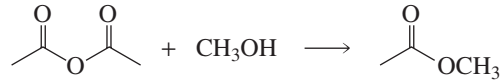
5. 

6. 

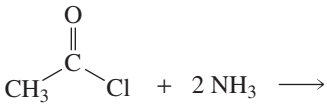
7. 

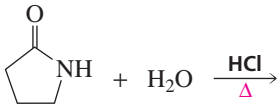
8. 

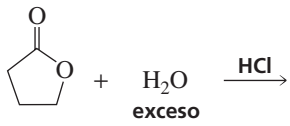
9. 

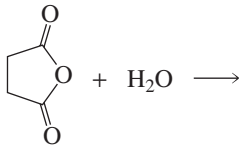
10. 

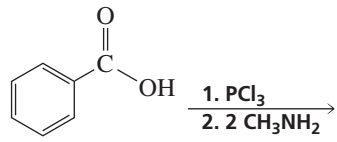
49. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

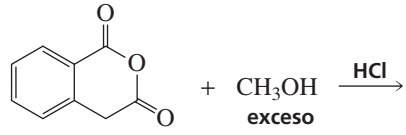
a. 

b. 

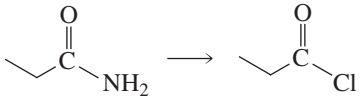
c. 

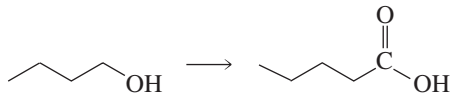
d. 

e. 

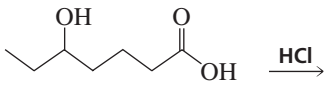
f. 

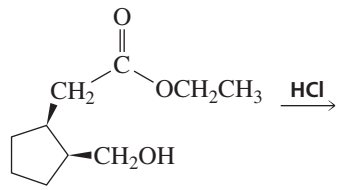
50. A partir de los materiales de partida que se indican, demuestre cómo se pueden obtener los siguientes compuestos. Puede utilizar cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

a. 

b. 

51. ¿Qué producto se puede esperar en cada una de las siguientes reacciones?

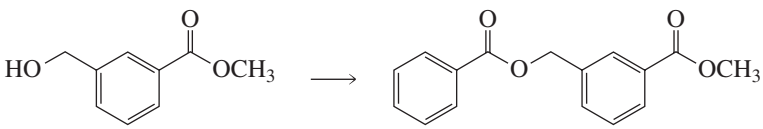
a. 

b. 

52. a. Cuando un ácido carboxílico se disuelve en agua isotópicamente marcada ($H_2{}^{18}O$), y se añade un catalizador ácido, el marcador isotópico se incorpora en ambos oxígenos del ácido. Proponga un mecanismo para explicar este fenómeno.

b. Si un ácido carboxílico se disuelve en metanol isotópicamente marcado ($CH_3{}^{18}OH$) y se agrega un catalizador ácido, ¿donde se encontrará el marcador en el producto?

53. ¿Qué reactivo se debería utilizar para llevar a cabo la siguiente reacción?



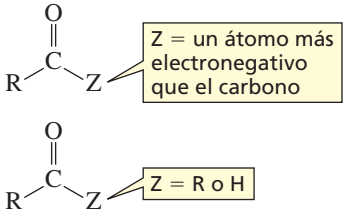
12

Reacciones de aldehídos y cetonas • Más reacciones de los derivados de ácidos carboxílicos

Un bosque de tejos

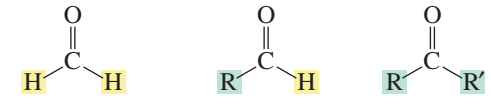
El Taxol, un compuesto extraído de la corteza de los árboles tejo, ha resultado ser un fármaco efectivo contra diversos tipos de cáncer. Sin embargo, al arrancarle la corteza, el árbol muere; los árboles de tejo crecen muy lentamente y la corteza de un árbol provee una pequeña cantidad de este medicamento. Por otra parte, los bosques de tejos son el hogar del búho manchado (una especie amenazada). Cuando los químicos determinaron la estructura de este compuesto, se decepcionaron al ver que sería una sustancia muy difícil de sintetizar. Sin embargo, el suministro actual de taxol es suficiente para atender las demandas médicas. En este capítulo, se verá cómo fue posible conseguirlo.

Grupo IV



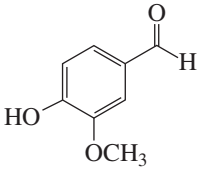
En este capítulo continúa la discusión de las familias de compuestos del Grupo IV. Aquí se verán las reacciones de aldehídos y cetonas (que son compuestos carbonílicos que no tienen un grupo que pueda sustituirse por otro grupo), y se compararán sus reacciones con las de los derivados de ácidos carboxílicos estudiados en el Capítulo 11.

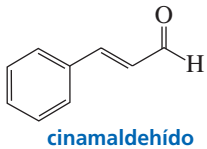
El carbono carbonilo del aldehído más simple: el formaldehído, está unido a dos hidrógenos. El carbono carbonilo de todos los otros **aldehídos** esta enlazado a un hidrógeno y un grupo alquilo (R). El carbono carbonilo de una **cetona** está enlazado a dos grupos R.

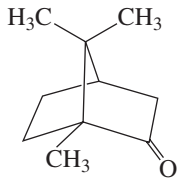


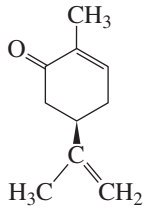
Muchos compuestos que se encuentran en la naturaleza poseen un grupo funcional aldehído o cetona. Los aldehídos poseen olores penetrantes, mientras que las cetonas suelen presentar un olor dulce. La vainillina y el cinamaldehído son ejemplos de aldehídos presentes en la naturaleza. El olor de un extracto de vainillina permite apreciar un fuerte

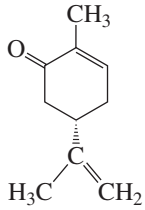
olor a vainilla. Las cetonas alcanfor y carvona son responsables de los olores dulces característicos de las hojas de los árboles de alcanfor, hierbabuena y semillas de alcaravea.


vainillina
saborizante de vainilla

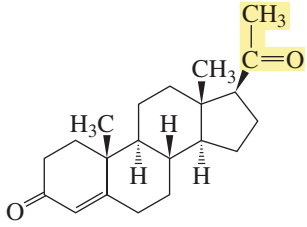

cinamaldehído
saborizante de canela

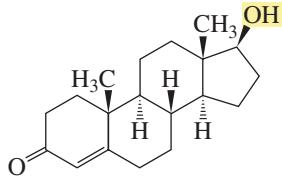

alcanfor


(*R*)-(–)-carvona
aceite de hierbabuena


(*S*)-(+)-carvona
aceite de semillas de alcaravea

La progesterona y la testosterona son dos cetonas de importancia biológica que ilustran como una pequeña diferencia en una estructura, es la responsable de grandes diferencias en la actividad biológica. Ambas son hormonas sexuales, pero la progesterona se sintetiza principalmente en los ovarios, mientras que la testosterona se sintetiza predominantemente en los testículos.


progesterona

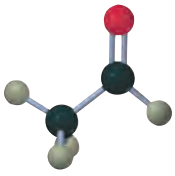

testosterona

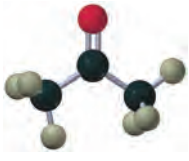
12.1 NOMENCLATURA DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

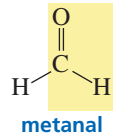
Nomenclatura de aldehídos

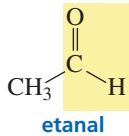
El nombre sistemático (IUPAC) de un aldehído se obtiene remplazando la terminación «o» del alcano respectivo por la terminación «al». Por ejemplo, el aldehído de dos carbonos se llama etan*al*. No se indica la posición del carbono del aldehído porque siempre se encuentra al final de la cadena principal de carbonos (de otra forma el compuesto no sería un aldehído), así siempre tiene la posición 1.

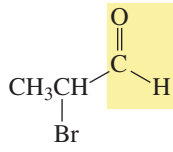
formaldehído


acetaldehído

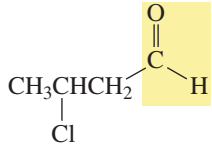

acetona

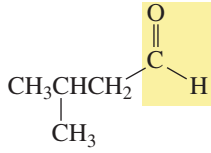

nombre sistemático: metanal
nombre común: formaldehído

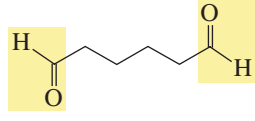

etanal
acetaldehído


2-bromopropanal
α-bromopropionaldehído

El nombre común de un aldehído conserva la raíz del nombre común del correspondiente ácido carboxílico, se omite la palabra «ácido», y la terminación «ico» se reemplaza por la terminación «aldehído». Se debe recordar que al utilizar nombres comunes la posición del sustituyente se designa con letras griegas en minúscula. El carbono carbonilo no posee una letra que lo designe, así que el carbono contiguo al carbono carbonilo es el carbono α (Sección 11.1).


nombre sistemático: 3-clorobutanal
nombre común: β-clorobutiraldehído

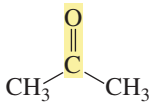

3-metilbutanal
isovaleraldehído


hexanodial

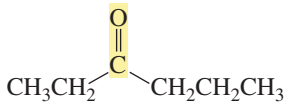
Obsérvese que la «o» terminal del hidrocarburo no se elimina en el hexanodial.

Nomenclatura de las cetonas

El nombre sistemático de una cetona se obtiene remplazando el sufijo «o» del hidrocarburo correspondiente por la terminación «ona». La cadena se numera de forma que al carbono carbonilo le corresponda el número más bajo posible. Las cetonas cíclicas no requieren un número, porque se supone que el carbono carbonilo está en la posición 1. Las cetonas pueden utilizar también nombres derivados. En un nombre derivado, los sustituyentes unidos al grupo carbonilo se citan en orden alfabético seguidos de la terminación «cetona».

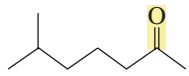


nombre sistemático: propanona
nombre común: acetona
nombre derivado: dimetil cetona



3-hexanona

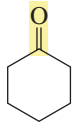
etil propil cetona



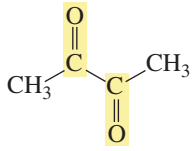
6-metil-2-heptanona

isohexil metil cetona

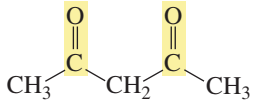
Los aldehídos y cetonas se nombran utilizando el sufijo de su grupo funcional.



nombre sistemático: ciclohexanona
nombre común:



butanodiona



2,4-pentanodiona
acetilacetona

Sólo unas pocas cetonas poseen nombres comunes. La cetona más pequeña, la propanona, se conoce usualmente por su nombre común: acetona. La acetona es un disolvente de laboratorio muy utilizado.

Butanodiona: un compuesto desagradable

La sudoración fresca es inolora. El olor asociado con la sudoración es el resultado de una cadena de eventos iniciados por las bacterias que siempre están presente en nuestra piel. Estas bacterias producen ácido láctico, el cual crea un ambiente ácido que permite a otras bacterias degradar los componentes de la sudoración, produciendo compuestos con olores molestos que se asocian con las axilas y pies sudorosos. Uno de estos compuestos es la butanodiona (vése su fórmula más arriba).

PROBLEMA 1

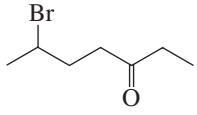
Dibuje la estructura de cada uno de los siguientes compuestos:

a. 3-hexanona.
b. β-metilbutiraldehído
c. isopropil propil cetona.

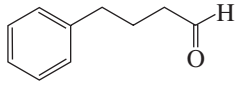
PROBLEMA 2

Asigne un nombre a cada uno de los siguientes compuestos:

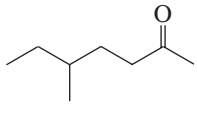
a.



b.

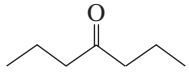


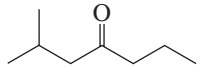
c.

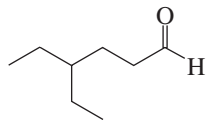


PROBLEMA 3♦

Escriba dos nombres para cada uno de los siguientes compuestos:

a. 

b. 

c. 

PROBLEMA 4♦

¿Cuáles son los números no utilizados para designar la posición del grupo funcional en la propanona y la butanodiona?

12.2 REACTIVIDADES RELATIVAS DE LOS COMPUESTOS CARBONÍLICOS

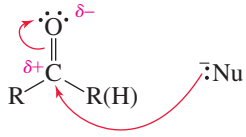
formaldehído

acetaldehído

acetona

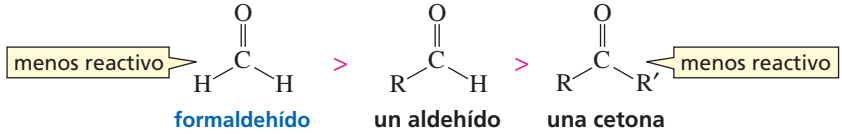
Los aldehídos son más reactivos que las cetonas

Se ha visto que el grupo carbonilo es polar, porque el oxígeno es más electronegativo que el carbono, y por ello, el oxígeno posee los electrones compartidos del doble enlace en mayor proporción (Sección 11.4). Como resultado, el carbono carbonilo es deficiente en electrones (es un electrófilo), por lo que reacciona con nucleófilos. La deficiencia de electrones del carbono carbonilo se muestra en color azul en los mapas de potencial electrostático.



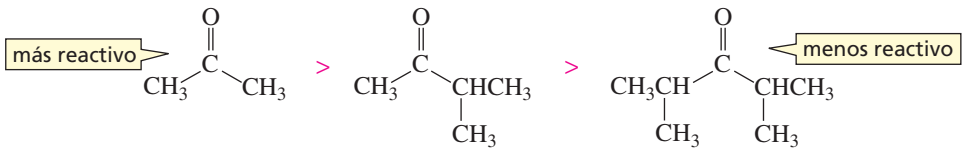
El carbono carbonilo de un aldehído presenta mayor carga parcial positiva que el de una cetona, porque el hidrógeno atrae los electrones más que un grupo alquilo (Sección 6.2). Un aldehído, es por tanto, más reactivo que una cetona hacia reacciones de adición nucleófila. Los factores estéricos también contribuyen a una mayor reactividad de un aldehído. El carbono carbonilo de un aldehído es más accesible para un nucleófilo, porque el hidrógeno unido al carbono carbonilo de un aldehído es más pequeño que el segundo grupo alquilo unido al carbono carbonilo de una cetona.

Reactividades relativas



Por las mismas razones, las cetonas con pequeños grupos alquilo, unidos al carbono carbonilo, son más reactivas que las grandes con grandes grupos alquilo.

Reactividades relativas



PROBLEMA 5♦

¿Qué cetona de cada pareja, es más reactiva?

a. 2-heptanona o 4-heptanona.
b. bromometil fenil cetona o clorometil fenil cetona.

¿Cómo se puede comparar la reactividad de un aldehído o una cetona con la reactividad de los compuestos carbonílicos cuyas reacciones se estudiaron en el Capítulo 11? Los aldehídos y cetonas están en el medio, son *menos* reactivos que los halogenuros de acilo y los anhídridos de ácido, pero son *más* reactivas que los ésteres, ácidos carboxílicos y amidas.

Los aldehídos y las cetonas son menos reactivos que los cloruros de acilo y los anhídridos de ácido, pero son más reactivos que los ésteres, ácidos carboxílicos y amidas.

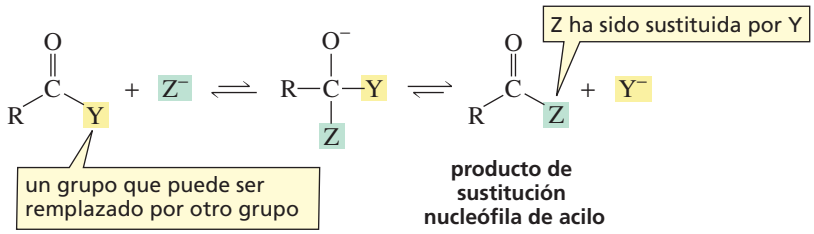
Reactividades relativas de los compuestos carbonílicos

Haluro de acilo > anhídrido de ácido > aldehído > cetona > éster ~ ácido carboxílico > amida > ión carboxilato

más reactivo — menos reactivo

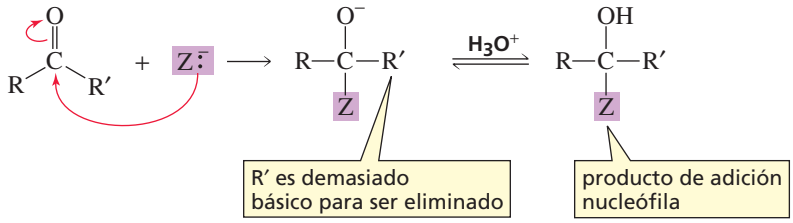
12.3 REACCIONES DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

En la Sección 11.5, se ha visto que el grupo carbonilo de un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico está unido a un grupo que puede ser remplazado por otro grupo. Por lo tanto, estos compuestos reaccionan con los nucleófilos para formar productos de sustitución.



Los derivados de ácidos carboxílicos experimentan reacciones de sustitución nucleófila de acilo.

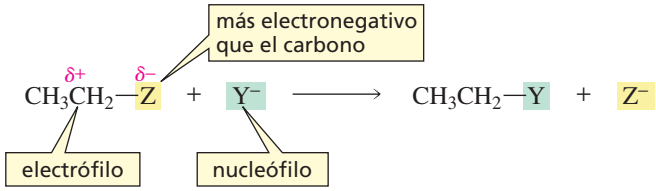
Por el contrario, el grupo carbonilo de un aldehído o una cetona está unido a un grupo que es una base demasiado fuerte (H^- o R^-) para ser eliminada en condiciones normales, por lo que no puede ser remplazada por otro grupo. En consecuencia, los aldehídos y cetonas reaccionan con los nucleófilos para formar productos de adición, pero no productos de sustitución. Así, los aldehídos y cetonas experimentan **reacciones de adición nucleófila**, mientras que los derivados de los ácidos carboxílicos experimentan **reacciones de sustitución nucleófila** de acilo. (Se debe recordar que un compuesto tetraédrico es inestable solo si el carbono sp^3 está unido a un oxígeno *y* a otro átomo electronegativo, véase la Sección 11.5).



Los aldehídos y las cetonas experimentan reacciones de adición nucleófila.

12.4 COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS

Se ha visto que los compuestos del Grupo III (halogenuros de alquilo, alcoholes, éteres, y epóxidos) contienen un carbono que está unido a un átomo *más* electronegativo. Por tanto el carbono, es un *electrófilo* y reacciona con un nucleófilo.



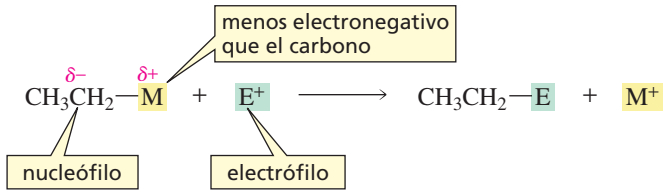
CH_3Cl

CH_3Li

Un carbono es electrófilo si está unido a un átomo más electronegativo.

Un carbono es nucleófilo si está unido a un átomo menos eletronegativo.

Pero, ¿qué sucede si se necesita que el carbono sea *nucleófilo* para que pueda reaccionar con un electrófilo? Para ser un nucleófilo, el carbono tendría que estar enlazado a un átomo *menos* electronegativo.



Como los metales son menos electronegativos que el carbono (Tabla 1.3 en la página 9), una forma de crear un carbono electrófilo es enlazar el carbono a un metal. Un compuesto que contiene un enlace carbono-metal se denomina **compuesto organometálico**. Los mapas de potencial electrostático muestran que un carbono unido a un halógeno en un halogenuro de alquilo es un electrófilo (aparece en color azul-verdoso), mientras que el carbono unido a un metal (Li) en el compuesto organometálico es un nucleófilo (aparece en color rojo)

Los compuestos organometálicos conocidos como **reactivos de Grignard** son los carbonos nucleófilos más utilizados. Se preparan añadiendo un halogenuro de alquilo a virutas de magnesio en éter etílico con agitación. Esta reacción inserta un átomo de magnesio entre el carbono y el halógeno. Los reactivos de Grignard reaccionan como si fueran carbaniones. Se debe recordar que un carbanión es una especie que contiene un carbono cargado negativamente (Sección 1.4).

$$CH_3CH_2Br \xrightarrow[Et_2O]{Mg} CH_3CH_2MgBr$$

$$CH_3CH_2MgBr \quad \text{reacciona como si fuera} \quad CH_3\ddot{C}H_2 \; \overset{+}{M}gBr$$

Los reactivos de Grignard son tan buenos nucleófilos (es decir, bases fuertes) que reaccionarán inmediatamente con cualquier ácido que esté presente en la mezcla de reacción (incluso con trazas de ácidos muy débiles como el agua, alcoholes y aminas). Cuando esto pasa, el reactivo de Grignard se convierte en un alcano.

$$CH_3CH_2\underset{Br}{CH}CH_3 \xrightarrow[Et_2O]{Mg} CH_3CH_2\underset{MgBr}{CH}CH_3 \xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2CH_2CH_3$$

Esto quiere decir que los reactivos de Grignard no se pueden preparar de compuestos que contengan grupos ácidos (tales como OH, NH_2, NHR, SH, C≡CH, o COOH).

PROBLEMA 6♦

¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

a. $CH_3CH_2MgBr + H_2O \longrightarrow$

b. $CH_3CH_2MgBr + CH_3OH \longrightarrow$

c. $CH_3CH_2MgBr + CH_3NH_2 \longrightarrow$

d. $CH_3MgBr + HC{\equiv}CH \longrightarrow$

PROBLEMA 7♦

¿Cuál de los siguientes halogenuros de alquilo podría utilizarse para preparar un reactivo de Grignard?

$HOCH_2CH_2CH_2CH_2Br$ **A**

$BrCH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$ **B**

$CH_3\underset{CH_3}{N}CH_2CH_2CH_2Br$ **C**

12.5 REACCIONES DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS CON LOS REACTIVOS DE GRIGNARD

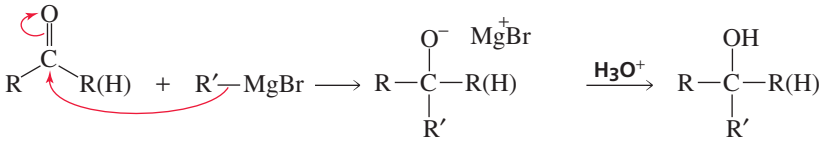
Las reacciones que dan lugar a la formación de nuevos enlaces carbono-carbono son muy importantes para los químicos orgánicos sintéticos cuando necesitan obtener grandes moléculas orgánicas a partir de moléculas pequeñas.

La adición de un reactivo de Grignard a un compuesto carbonílico es una forma muy versátil de obtener nuevos enlaces C–C. Esta reacción puede producir compuestos con una gran variedad de estructuras, porque tanto la estructura del compuesto carbonílico como la estructura del reactivo de Grignard se pueden variar.

Reacciones de aldehídos y cetonas con reactivos de Grignard

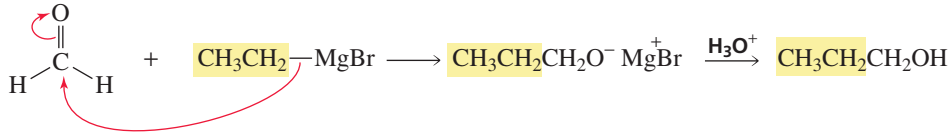
La reacción de un aldehído o una cetona con un reactivo de Grignard es una reacción de adición nucleófila (el reactivo de Grignard es un nucleófilo que ataca el carbono carbonilo). El ion alcóxido tetraédrico es estable, porque no posee un grupo que pueda ser eliminado.

MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN ALDEHÍDO O CETONA CON UN REACTIVO DE GRIGNARD

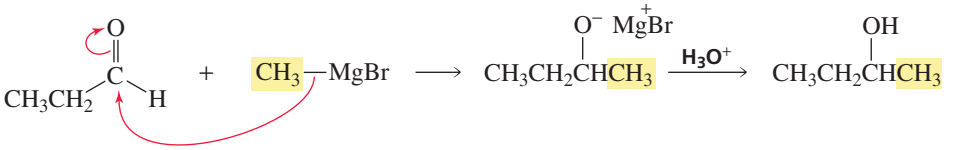


- La adición nucleófila de un reactivo de Grignard a un carbono carbonilo forma un ion alcóxido que se acompleja con el ion magnesio.
- La adición de ácido diluido rompe el complejo.

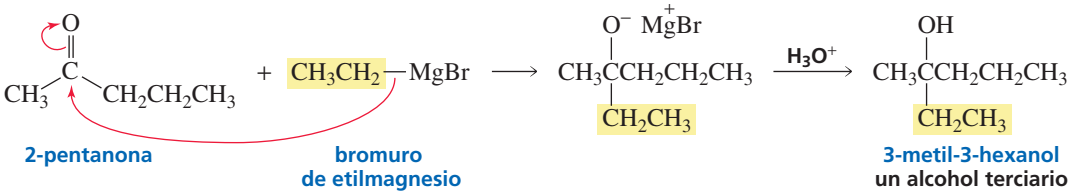
Cuando un reactivo de Grignard reacciona con formaldehído, el producto de la reacción de adición nucleófila es un *alcohol primario*.



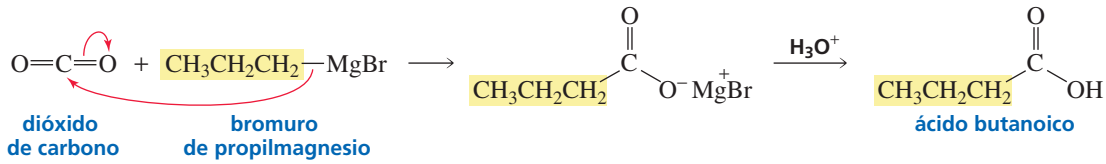
Cuando un reactivo de Grignard reacciona con un aldehído distinto al formaldehído, el producto de la adición nucleófila es un *alcohol secundario*.



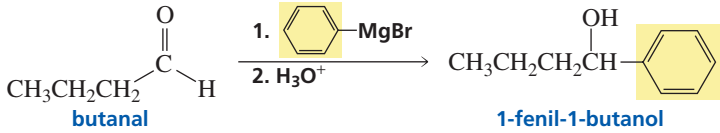
Cuando un reactivo de Grignard reacciona con una cetona, el producto de la adición nucleófila es un *alcohol terciario*.



Un reactivo de Grignard también puede reaccionar con dióxido de carbono. El producto de la reacción es un ácido carboxílico que posee un carbono más que el reactivo de Grignard.



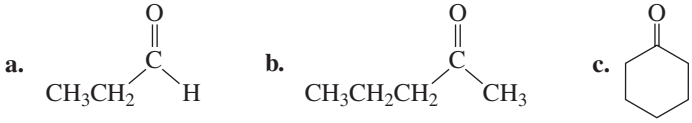
En la siguiente reacción, los reactivos sobre y bajo las flechas de reacción están numerados en orden de utilización, indicando que el ácido no se añade hasta que el reactivo de Grignard haya reaccionado con el compuesto carbonílico.



Si la reacción con el compuesto carbonílico forma un producto con un centro asimétrico, como en la reacción anterior donde se forma 1-fenil-1-butanol, el producto será una mezcla racémica. (Se debe recordar que, cuando un reactivo con un centro asimétrico experimenta una reacción, el producto será una mezcla racémica; Sección 6.5.)

PROBLEMA 8♦

¿Qué productos se forman cuando los siguientes compuestos reaccionan con CH_3MgBr, seguido de una adición de ácido diluido? (no tener en cuenta la estereoisomería)



PROBLEMA 9♦

En la página 437 se ha visto que el 3-metil-3-hexanol se puede sintetizar por la reacción de 2-pentanona con bromuro de etilmagnesio. ¿Qué otras combinaciones de cetona y reactivo de Grignard podrían utilizarse para preparar el mismo alcohol terciario?

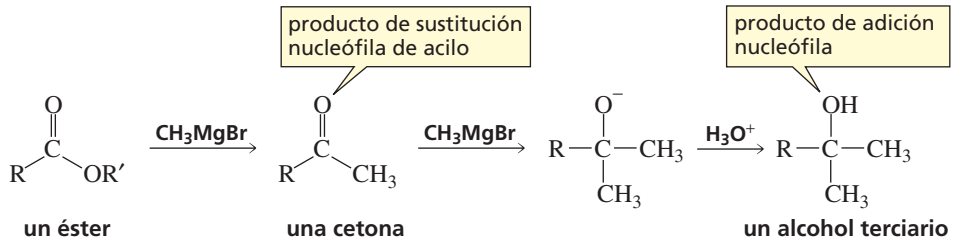
PROBLEMA 10♦

a. ¿Cuántos estereoisómeros se obtienen en la reacción entre la 2-pentanona y el bromuro de etilmagnesio seguido de la adición de un ácido diluido?

b. ¿Cuántos estereoisómeros se obtienen en la reacción entre la 2-pentanona y el bromuro de metilmagnesio seguido de la adición de un ácido diluido?

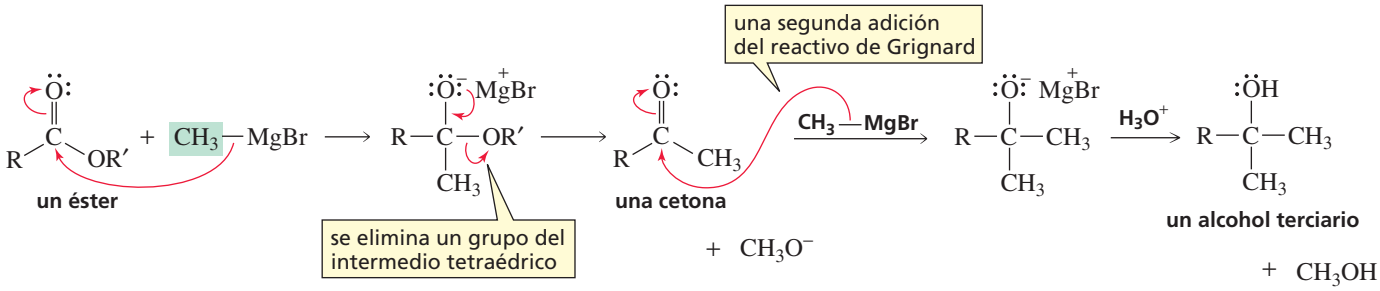
Reacciones de ésteres y cloruros de acilo con reactivos de Grignard

Además de los aldehídos y cetonas, los reactivos de Grignard también reaccionan con los ésteres y los cloruros de acilo estudiados en el Capítulo 11. Los ésteres y los cloruros de acilo experimentan dos reacciones consecutivas con el reactivo de Grignard. La primera reacción es una *sustitución nucleófila de acilo* porque un éster o un cloruro de acilo, a diferencia de un aldehído o cetona, posee un grupo que puede ser remplazado por el fragmento alquilo del reactivo de Grignard (Sección 11.5). La segunda reacción es una *reacción de adición nucleófila*.



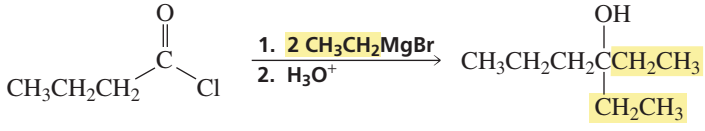
El producto de la reacción de un éster con un reactivo de Grignard es un alcohol terciario. Como el alcohol terciario se forma partir de dos reacciones sucesivas con el reactivo de Grignard, el alcohol tiene al menos dos grupos alquilo idénticos enlazados al carbono terciario.

MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN ÉSTER CON UN REACTIVO DE GRIGNARD



- La adición nucleófila del reactivo de Grignard al carbono carbonilo forma un intermedio tetraédrico que es inestable, porque tiene un grupo que puede ser eliminado.
- El intermedio tetraédrico elimina el ion alcóxido y se forma una cetona
- La cetona reacciona con una segunda molécula de reactivo de Grignard, formando un ion alcóxido que, al ser protonado, forma un alcohol terciario.

Los alcoholes terciarios tambien se forman de la reacción de dos moles de Grignard con un mol de cloruro de acilo. El mecanismo de la reacción entre un cloruro de acilo y un reactivo de Grignard es el mismo mecanismo que el de la reacción de un éster con un reactivo de Grignard.

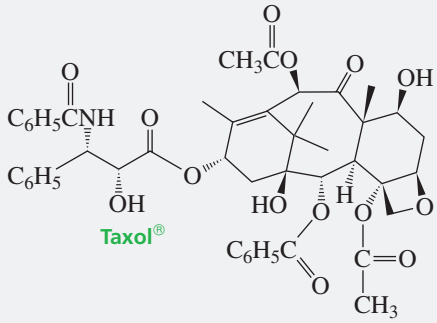


Síntesis de compuestos orgánicos

Un buho manchado (*Strix occidentalis*) levantando el vuelo desde el guante de un cetrero.

Los químicos orgánicos sintetizan compuestos por muchas razones: para estudiar sus propiedades, para responder a una muchas preguntas químicas, o para sacar provecho de una o más de sus propiedades. Una razón por la que los químicos sintetizan un producto natural (un producto sintetizado en la naturaleza) es para proporcionar un suministro del compuesto mayor que la cantidad que la naturaleza puede producir. Por ejemplo el Taxol, (un compuesto que se ha utilizado exitosamente para tratar el cáncer de ovarios, cáncer de mama y ciertas formas de cáncer de pulmón al inhibir la mitosis) se extrae de la corteza del *Taxus*, un árbol llamado tejo que se encuentra en el Noroeste de los Estados Unidos. La producción de Taxol natural es limitada porque los tejos son escasos, crecen muy lentamente y al quitarles la corteza el árbol se muere. Por otra parte, la corteza de un árbol de unos doce metros, que puede tener unos 200 años, proporciona solo 0,5 g del principio activo. Además, los bosques de Taxus sirven como habitat para el buho manchado, una especie amenazada, por lo que cosechar la corteza de éstos árboles aceleraría la desaparición del buho. Una vez que los químicos determinaron la estructura del Taxol, se realizaron esfuerzos para sintetizarlo con la finalidad de hacerlo más fácilmente disponible como medicamento contra el cáncer. Varias síntesis han sido exitosas.

corteza del tejo



Una vez sintetizado un compuesto, los químicos pueden estudiar sus propiedades para saber cómo funciona. Entonces, son capaces de diseñar y sintetizar análogos para obtener fármacos más potentes o más seguros (Sección 9.10).

Fármacos semisintéticos

El Taxol es difícil de sintetizar porque posee muchos grupos funcionales y 11 centros asimétricos. La síntesis es bastante más sencilla si el arbusto común de tejo inglés realiza la primera parte de la síntesis. Un precursor de este medicamento se puede extraer de las hojas aciculadas (en forma de aguja) de este arbusto y luego este se convierte en Taxol en un procedimiento de laboratorio realizado en cuatro etapas. Así, el precursor se aisla de una fuente renovable, mientras que el fármaco en sí mismo, solo podría haberse obtenido matando a un árbol de crecimiento lento. Este es un ejemplo de cómo los químicos han aprendido a sintetizar compuestos junto con la naturaleza.

un arbusto de tejo

PROBLEMA 11 Resuelto

a. ¿Cuáles de los siguientes alcoholes terciarios no puede ser preparado por la reacción de un éster con un reactivo de Grignard en exceso?

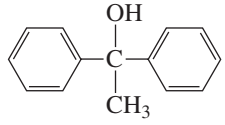
1. $CH_3CCH_2CH_3$ (OH, CH_3)

2. CH_3CCH_3 (OH, CH_3)

3. $CH_3CH_2CCH_2CH_2CH_3$ (OH, CH_3)

4. $CH_3CH_2CCH_3CH_3$ (OH, CH_3)

5. $CH_3CCH_2CH_2CH_2CH_3$ (OH, CH_2CH_3)

6. 

b. Para aquellos alcoholes que se pueden preparar por la reacción de un éster con un exceso de reactivo de Grignard, ¿qué éster y qué reactivo de Grignard deben utilizarse?

Solución 11a Un alcohol terciario preparado por la reacción de un éster con dos moles de reactivo de Grignard debe tener al menos dos sustituyentes idénticos unidos al carbono que está enlazado al OH, porque dos de los tres sustituyentes vienen del reactivo de Grignard. Los alcoholes 3 y 5 no poseen dos sustituyentes idénticos, por lo que no pueden haber sido preparados de esta manera.

Solución 11b (1) Un éster de ácido propanoico y un exceso de bromuro de metilmagnesio.

PROBLEMA 12♦

¿Cuáles de los siguientes alcoholes secundarios se pueden preparar por la reacción de formiato de metilo con un exceso de reactivo de Grignard?

A: $CH_3CH_2CHCH_3$ (OH)

B: CH_3CHCH_3 (OH)

C: $CH_3CHCH_2CH_2CH_3$ (OH)

D: $CH_3CH_2CHCH_2CH_3$ (OH)

PROBLEMA 13

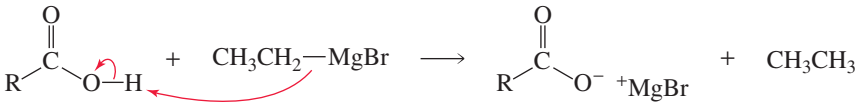
Escriba el mecanismo para la reacción del cloruro de acetilo con dos moles de bromuro de etilmagnesio.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Predicción de los productos de una reacción con un reactivo de Grignard

¿Por qué el reactivo de Grignard no se adiciona al carbono carbonilo de un ácido carboxílico?

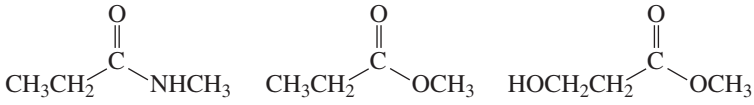
Se sabe que los reactivos de Grignard atacan los carbonos carbonilos, por lo que si se encuentra un reactivo de Grignard que no ataca un carbono carbonilo, se puede concluir que este debe haber reaccionado más rápidamente con otra parte de la molécula. Un ácido carboxílico posee un protón ácido que reacciona rápidamente con el reactivo de Grignard, convirtiéndolo en un alcano.



Ahora se puede utilizar esta estrategia para resolver el problema 14.

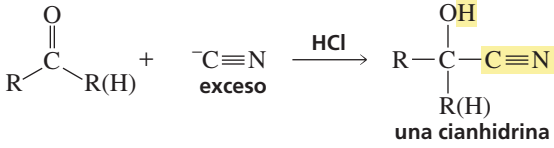
PROBLEMA 14♦

¿Cual de los siguientes compuestos no experimentará una adición nucleófila con un mol del reactivo de Grignard?

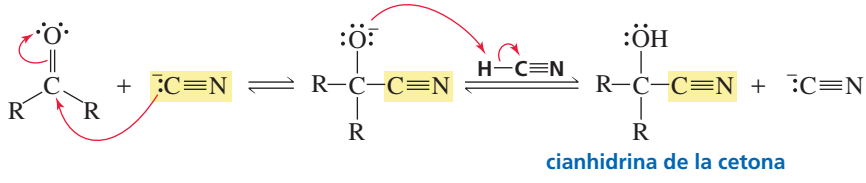


12.6 REACCIONES DE ALDEHÍDOS Y CETONAS CON EL ION CIANURO

El ion cianuro es otro nucleófilo que puede atacar un aldehído o una cetona. El producto de la reacción es una **cianhidrina**. Se utiliza un exceso de ion cianuro para asegurar que el HCl no convierta todo el ion cianuro en HCN, así cierta cantidad de ion cianuro estará disponible para actuar como nucleófilo.

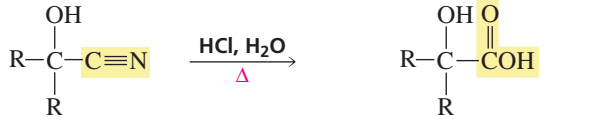


MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN ALDEHÍDO O CETONA CON CIANURO DE HIDRÓGENO



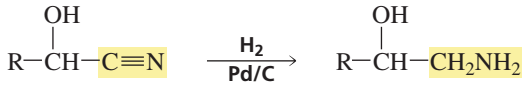
- El ion cianuro se adiciona al carbono carbonilo.
- El ion alcóxido se protona por una molécula sin disociar del cianuro de hidrógeno.

La adición de cianuro de hidrógeno a los aldehídos y cetonas es una reacción sintética de mucha utilidad debido a las reacciones subsiguientes que pueden llevarse a cabo sobre la cianhidrina. Por ejemplo, la hidrólisis con catálisis ácida de una cianhidrina, forma un ácido α-hidroxicarboxílico (Sección 11.13).



una cianhidrina — un ácido α-hidroxicarboxílico

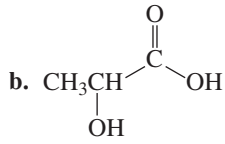
La adición catalítica de dos moles de hidrógeno molecular al triple enlace de la cianhidrina produce una amina primaria con un grupo OH en el carbono β.



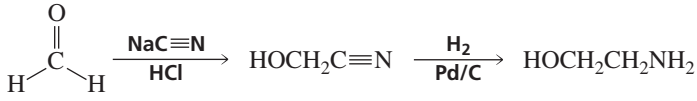
PROBLEMA 15 Resuelto

¿Cómo se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de un compuesto carbonílico que posea un carbono menos que el producto deseado?

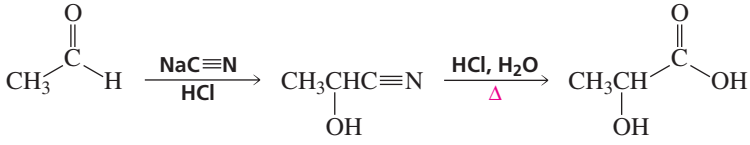
a. $HOCH_2CH_2NH_2$

b. 

Solución a 15a El material de partida para la síntesis de este compuesto de dos carbonos debe ser el formaldehído, un compuesto de un solo carbono. La adición de cianuro de hidrógeno, seguida de la adición de H_2 al triple enlace de la cianhidrina, forma la molécula que se pretende obtener.



Solución a 15b La adición del ion cianuro agrega un carbono al reactivo, por tanto el material de partida para la síntesis de este ácido α-hidroxicarboxílico debe ser el acetaldehído, un compuesto con dos carbonos. La adición de cianuro de hidrógeno, seguida de la hidrólisis de la cianhidrina resultante, da como resultado el producto buscado.



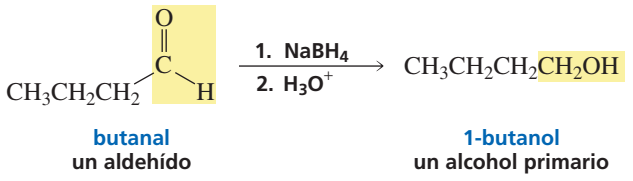
PROBLEMA 16

Muestre dos formas de convertir un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico que tenga un carbono más que el halogenuro de alquilo.

12.7 REACCIONES DE LOS COMPUESTOS CARBONÍLICOS CON EL ION HIDRURO

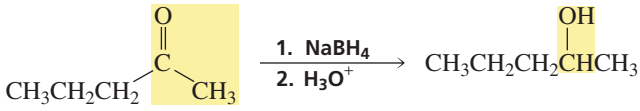
Reacciones de aldehídos y cetonas con el ion hidruro

Un ion hidruro es otro nucleófilo fuertemente básico que reacciona con un aldehído o una cetona para formar un producto de adición nucleófila. El borohidruro de sodio ($NaBH_4$) es la fuente de iones hidruro más utilizada.



butanal
un aldehído

1-butanol
un alcohol primario

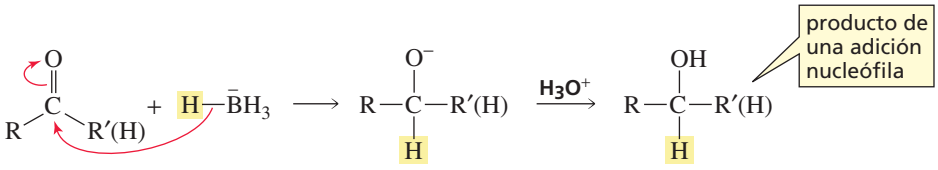


2-pentanona
una cetona

2-pentanol
un alcohol secundario

Se debe recordar que la adición de hidrógeno a un compuesto es una **reacción de reducción** (Sección 5.6). Los *aldehídos* se reducen a *alcoholes primarios* y las *cetonas* se reducen a *alcoholes secundarios*. Obsérvese que el ácido no se añade a la mezcla en reacción hasta después de que el ion cianuro haya reaccionado con el compuesto carbonílico.

MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN ALDEHÍDO O UNA CETONA CON UN ION HIDRURO



- La adición del ion hidruro a un carbono carbonilo de un aldehído o una cetona forma un ion alcóxido.
- La protonación por un ácido diluido forma un alcohol

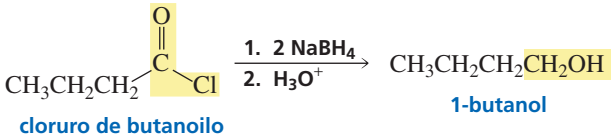
PROBLEMA 17♦

¿Qué alcoholes se obtienen de la reducción de los siguientes compuestos con borohidruro de sodio?

a. 2-metilpropanal
b. ciclohexanona
c. 4-*terc*-butilciclohexanona
d. metil fenil cetona

Reacciones de cloruros de acilo con el ion hidruro

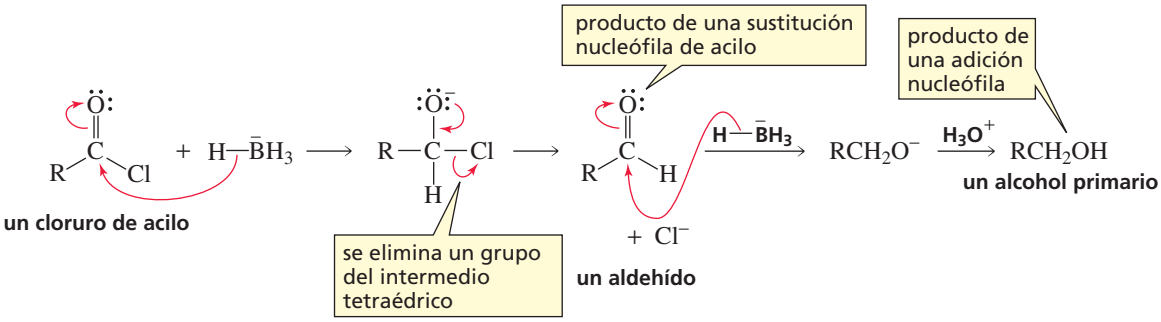
Como un cloruro de acilo posee un grupo que puede ser remplazado por otro grupo, experimenta dos reacciones sucesivas con el ion hidruro, tal como experimenta dos reacciones sucesivas con el reactivo de Grignard (Sección 12.5). Por lo tanto, la reacción de un cloruro de acilo con borohidruro de sodio forma un alcohol primario con el mismo número de carbonos que tiene el cloruro de acilo.



cloruro de butanoilo

1-butanol

MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN CLORURO DE ACILO CON EL ION HIDRURO

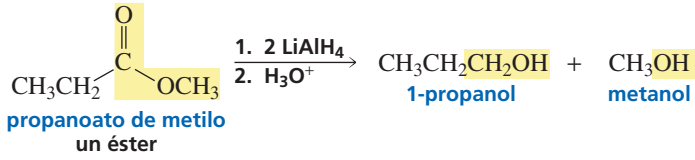


- El cloruro de acilo experimenta una sustitución nucleófila de acilo porque posee un grupo (Cl^-) que puede ser reemplazado por el ion hidruro. El producto de esta reacción es un aldehído.
- El aldehído experimenta una reacción de adición nucleófila con un segundo ion hidruro, formando el ion alcóxido.
- La protonación del ion alcóxido forma un alcohol primario.

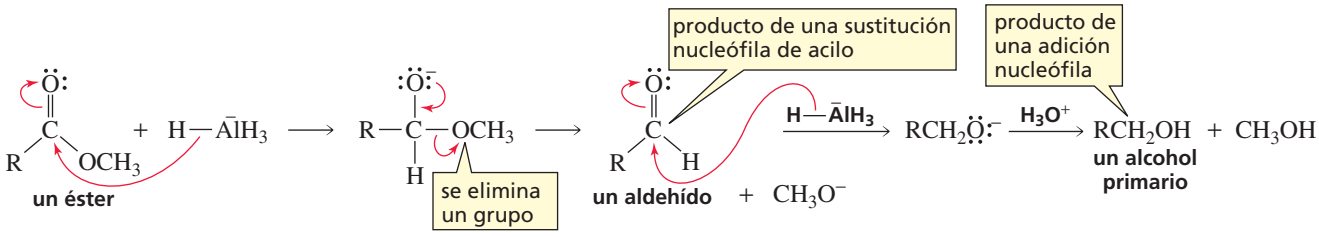
Reacciones de ésteres y ácidos carboxílicos con el ion hidruro

El borohidruro de sodio ($NaBH_4$) no es un donante de hidruros lo suficientemente fuerte para reaccionar con compuestos carbonílicos menos reactivos que los aldehídos y las cetonas. Por lo tanto, los ésteres, los ácidos carboxílicos y las amidas se deben reducir con hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), un donante de hidruros más reactivo. El hidruro de litio y aluminio no es tan seguro, ni tan sencillo de utilizar, como el borohidruro de sodio, por lo tanto nunca se utiliza si la reacción puede llevarse a cabo con $NaBH_4$.

La reacción de un éster con $LiAlH_4$ produce dos alcoholes: un alcohol primario que corresponde a la porción del grupo acilo del éster y un alcohol que corresponde al grupo saliente.



MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE UN ÉSTER CON EL ION HIDRURO

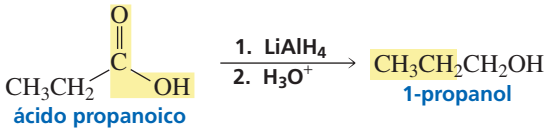


- El éster experimenta una sustitución nucleófila de acilo porque un éster posee un grupo (CH_3O^-) que puede ser reemplazado por el ion hidruro. El producto de esta reacción es un aldehído.
- El aldehído experimenta una reacción de adición nucleófila con un segundo ion hidruro, formando un ion alcóxido.
- La protonación de los iones alcóxido genera dos alcoholes.

Los cloruros de acilo y los ésteres experimentan dos reacciones sucesivas con el ion hidruro y con los reactivos de Grignard.

La reacción de un éster con un ion hidruro no se puede detener en el aldehído, porque un aldehído es más reactivo que un éster (Sección 12.2).

La reacción de un ácido carboxílico con el ion hidruro forma un alcohol primario con el mismo número de carbonos que el ácido carboxílico.



La reacción de un ácido carboxílico con $LiAlH_4$ forma un alcohol primario.

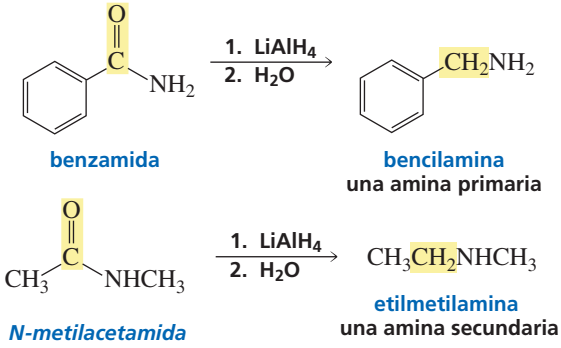
PROBLEMA 18♦

¿Qué productos se obtendrían de la reacción de los siguientes compuestos con $LiAlH_4$ seguida de un tratamiento con un ácido diluido?

a. butanoato de etilo **b.** benzoato de metilo **c.** ácido pentanoico

Reacciones de amidas con el ion hidruro

Las amidas también experimentan dos adiciones sucesivas del ion hidruro cuando reaccionan con $LiAlH_4$. Sobretodo, la reacción convierte al grupo carbonilo en un grupo metileno (CH_2), así el producto de la reacción es una amina. Se pueden formar aminas primarias, secundarias o terciarias, dependiendo del número de sustituyentes enlazados al nitrógen de la amida. (Obsérvese que en la segunda etapa de la reacción utiliza H_2O antes que H_3O^+. Si se utilizara H_3O^+ el producto sería una amina protonada).



Las reacciones biológicas también necesitan reactivos que realicen la transferencia de iones hidruros a grupos carbonílicos. Las células utilizan NADH y NADPH como donadores de hidruros (el borohidruro de sodio y el hidruro de litio y aluminio son demasiado reactivos para ser utilizados en células). Estos donadores de hidruros son analizados en la Sección 18.7.

PROBLEMA 19♦

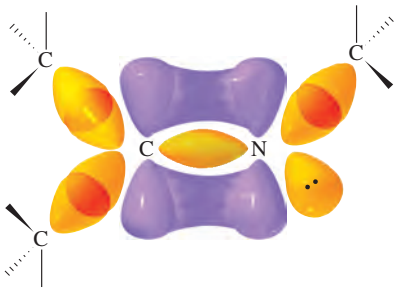
¿Qué amidas se utilizarían para reaccionar con $LiAlH_4$ y obtener las siguientes aminas?

a. bencilmetilamina **b.** etilamina **c.** dietilamina **d.** trietilamina

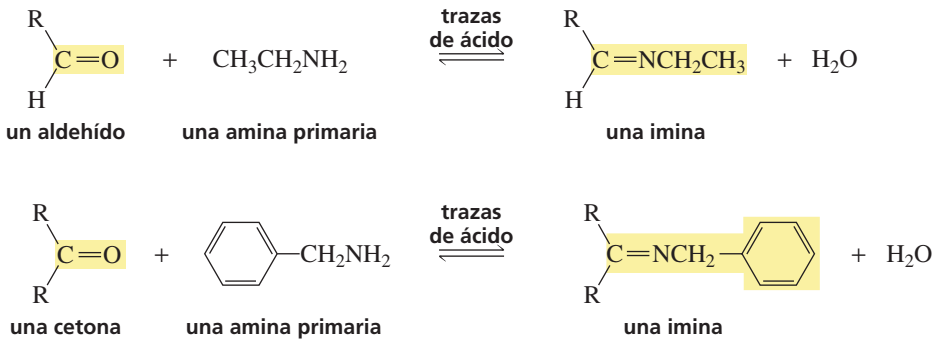
12.8 REACCIONES DE LOS ALDEHÍDOS Y CETONAS CON LAS AMINAS

Con las aminas primarias, los aldehídos y cetonas forman iminas

Un aldehído o una cetona reacciona con una amina *primaria* para formar una imina (en ocasiones llamadas **bases de Schiff**). Una **imina** es un compuesto con un doble enlace carbono-nitrógeno. La reacción requiere trazas de ácido. Obsérvese que la formación de la imina remplaza un C═O por un C═NR.



▲ Figura 12.1
Enlace en una imina. El enlace π se forma por solapamiento lateral de un orbital *p* del carbono con un orbital *p* de un nitrógeno, que es perpendicular a los orbitales de color anaranjado.

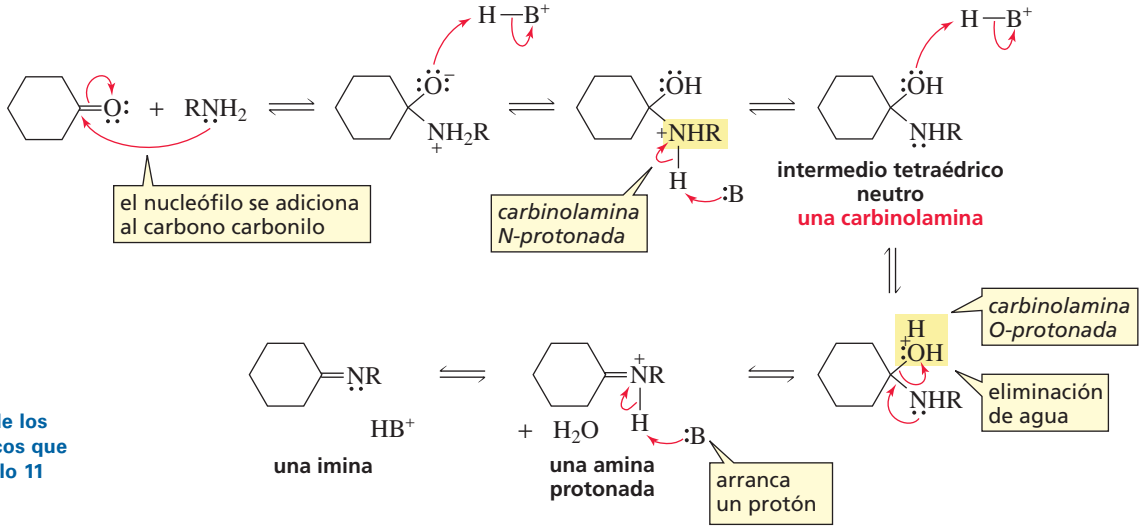


Un grupo C═N (Figura 12.1) es similar a un grupo C═O (Figura 11.1 en la página 398). El nitrógeno de la imina posee hibridación sp^2. Uno de los orbitales sp^2 forma un enlace σ con el carbono de la imina, uno forma un enlace σ con un sustituyente y el tercer orbital sp^2 contiene un par de electrones solitarios. El orbital *p* de un nitrógeno y el orbital *p* del carbono se solapan para formar un enlace π.

A continuación se muestra el mecanismo de formación de la imina. Como la adición de la amina es seguida de la eliminación de agua, la reacción es una **adición–eliminación nucleofila**. (Se debe recordar que HB^+ representa cualquier especie en la disolución capaz de donar un protón, y :B representa cualquier especie en disolución capaz de arrancar un protón).

MECANISMO PARA LA FORMACIÓN DE UNA IMINA

La formación de la imina remplaza el enlace C═O por un enlace C═NR.



Obsérvese que el patrón de los tres intermedios tetraédricos que se estudiaron en el Capítulo 11 también se repite en este mecanismo:

intermedio tetraédrico protonado ⇌ intermedio tetraédrico neutro ⇌ intermedio tetraédrico protonado.

- Una amina se adiciona al carbono carbonilo.
- La protonación del ion alcóxido y la desprotonación del ion amonio forman un intermedio tetraédrico neutro.
- El intermedio tetraédrico neutro, llamado *carbinolamina*, está en equilibrio con dos formas protonadas porque tanto su oxígeno (equilibrio a la derecha) como su nitrógeno (equilibrio a la izquierda) se pueden protonar.
- Como el intermedio tetraédrico es inestable, el agua se elimina del intermedio que posee un oxígeno protonado, y se forma una imina protonada.
- Una base arranca un protón del nitrógeno para formar la imina.

Los aldehídos y cetonas reaccionan con las aminas primarias para formar iminas.

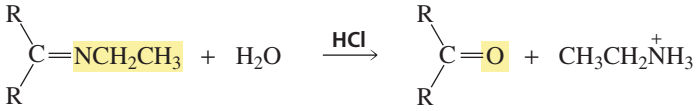
A diferencia de los compuestos tetraédricos estables que se forman cuando un reactivo de Grignard o un ion hidruro se adicionan a un aldehído o cetona, el compuesto tetraédrico formado cuando se adiciona una amina a un aldehído o cetona, es inestable

porque cuando su grupo OH está protonado, el par de electrones solitarios del nitrógeno puede eliminar la molécula de agua.

compuestos tetraédricos estables **compuestos tetraédricos inestables**

La formación de la imina es reversible. El nitrógeno de la carbinolamina es más básico que el oxígeno, por lo que el equilibrio está favorecido hacia el intermedio tetraédrico con el nitrógeno protonado. Sin embargo, el equilibrio se puede forzar hacia el intermedio tetraédrico con el oxígeno protonado y, por lo tanto, hacia la imina que se forma al separar el agua.

Dado que la formación de la imina es reversible, una imina se puede hidrolizar hacia el compuesto carbonílico y hacia la amina en medio ácido. Obsérvese que la amina producida estará protonada porque la disolución es ácida.



Una imina experimenta hidrólisis con catálisis ácida para formar un compuesto carbonílico y una amina primaria protonada.

La formación e hidrólisis de la imina son reacciones importantes en los sistemas biológicos. Por ejemplo, se verá más adelante que todas las reacciones con la vitamina B_6 incluyen la formación de una imina (Sección 18.11), y la hidrólisis de una imina es la razón por la que el ADN contiene nucleótidos T en lugar de nucleótidos U (Sección 21.10).

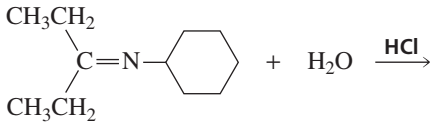
PROBLEMA 20

¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones? (En cada caso hay presencia de trazas de ácido.)

a. ciclopentanona + etilamina
b. ciclopentanona + ciclohexilamina
c. 3-pentanona + butilamina
d. 3-pentanona + ciclohexilamina

PROBLEMA 21

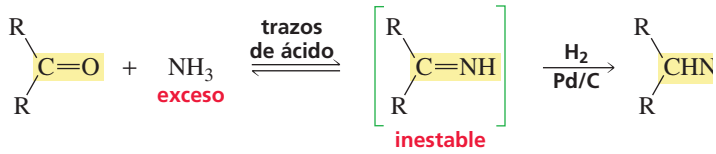
¿Cuáles son los productos de la siguiente reacción?



Aminación reductora

La imina formada en la reacción de un aldehído o cetona con el amoniaco es relativamente inestable, porque no tiene más sustituyente que el hidrógeno unido al nitrógeno. Sin embargo, dicha imina es un intermedio de mucha utilidad.

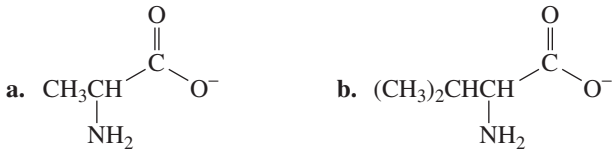
Por ejemplo, si la reacción con amoniaco se lleva a cabo en presencia de un agente reductor como el H_2 y un catalizador metálico, el doble enlace se reduce tan pronto como se forma, generando una amina primaria. La reacción de un aldehído o cetona con un exceso de amoniaco en presencia de un agente reductor se denomina: **aminación reductora**.



El doble enlace de la imina se reduce más rápidamente que el enlace C=O, así que la reducción del grupo carbonilo no compite con la reducción de la imina en estas reacciones.

PROBLEMA 22

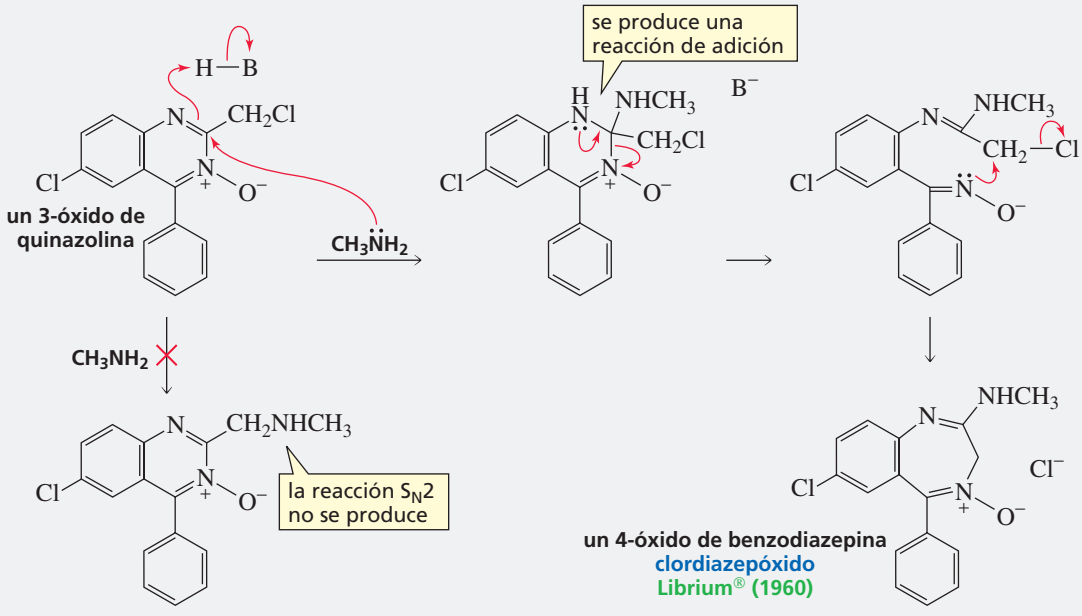
Los compuestos comúnmente conocidos como «aminoácidos» son de hecho ácidos α-amino-carboxílicos (Sección 17.0). ¿Qué compuestos carbonílicos deberían utilizarse para sintetizar los siguientes dos aminoácidos?



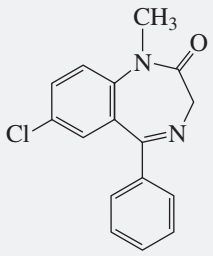
La casualidad en el desarrollo de medicamentos

Muchos fármacos se han descubierto accidentalmente. Un ejemplo de ello es el descubrimiento del tranquilizante llamado Librium. Leo Stermbach, un químico investigador de Hoffman-LaRoche, sintetizó una serie de 3-óxidos de quinazolina, pero ninguno mostró actividad farmacológica. Uno de los compuestos no fue enviado para ensayos porque no era el 3-óxido de quinazolina que se había propuesto sintetizar. Dos años más tarde el proyecto fue abandonado, y un trabajador se encontró este compuesto al limpiar el laboratorio y Sternbach decidió que podría ser una buena idea enviarlo para pruebas antes de tirarlo. El compuesto mostró propiedades tranquilizantes y, cuando se investigó su estructura, se descubrió que era un 4-óxido de benzodiazepina.

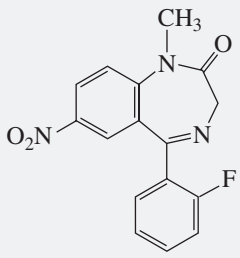
La metilamina, en lugar de desplazar el sustituyente cloro en una reacción S_N2 para formar un 3-óxido de quinazolina, atacó el grupo imina del anillo de seis miembros. Esto causó que el anillo se abriera y luego se volviera a cerrar en una reacción S_N2 para formar una benzodiazepina. El compuesto recibió el nombre de Librium cuando se puso en uso clínico en 1960.



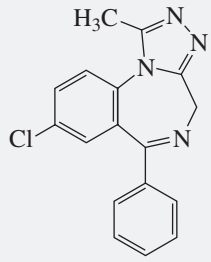
El Librium fue modificado estructuralmente con la finalidad de encontrar otros tranquilizantes (Sección 9.10). Un modificación exitosa produjo el Valium, un tranquilizante 10 veces más potente que el Librium. Actualmente hay 8 benzodiazepinas en uso clínico como tranquilizantes en Estados Unidos y otras 15 en el exterior. El Rohypnol es una de las llamadas drogas de violación.



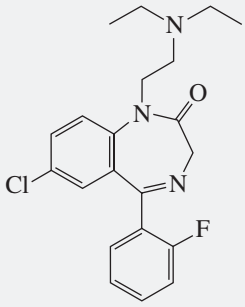
diazepam
Valium® (1963)



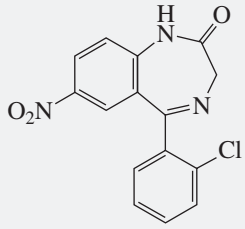
flunitrazepam
Rohypnol® (1963)



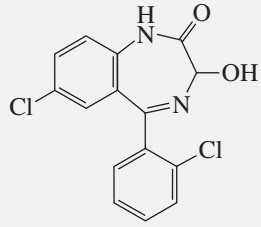
alprazolam
Xanax® (1970)



flurazepam
Dalmane® (1970)



clonazepam
Klonopin® (1975)

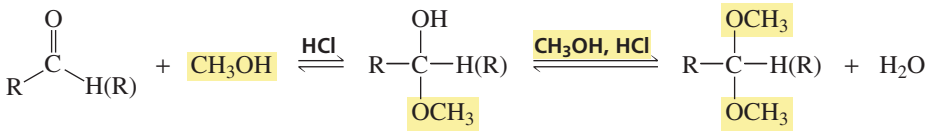


lorazepam
Ativan® (1977)

Un ejemplo reciente de droga descubierta accidentalmente es la Viagra. Estaba en pruebas clínicas para el tratamiento de enfermedades del corazón. Los ensayos clínicos se cancelaron cuando se demostró que Viagra no era efectiva como medicamento para el corazón. Sin embargo, los participantes de las pruebas clínicas se negaron a devolver las pastillas restantes. La compañía farmacéutica se dio cuenta de que la droga tenía otros efectos comercializables.

12.9 REACCIONES DE ALDEHÍDOS Y CETONAS CON ALCOHOLES

El producto formado cuando una cantidad estequiométrica de alcohol reacciona con un aldehído o cetona se llama, **hemiacetal**. El producto que se forma cuando se adiciona una segunda cantidad estequiométrica de alcohol se llama: **acetal**. Un alcohol es un nucleófilo débil, por lo que se requiere un catalizador ácido para que la reacción se lleve a cabo a una velocidad razonable.

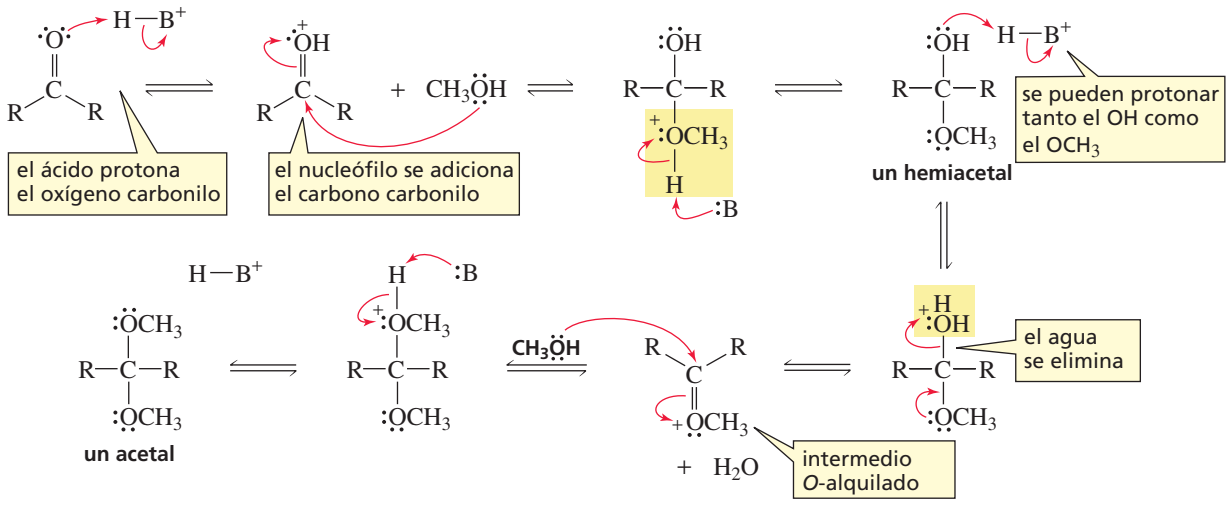


un aldehído o cetona **un hemiacetal** **un acetal**

Hemi es la palabra griega para «mitad». Cuando una cantidad estequiométrica de alcohol se adiciona a un aldehído o cetona, se forma un hemiacetal que está a mitad de camino del acetal final, el cual contiene grupos de las dos cantidades estequiométricas de alcohol.

El mecanismo de formación del acetal muestra que es una reacción de adición-eliminación seguida por una segunda adición.

MECANISMO PARA LA FORMACIÓN DE UN ACETAL CON CATÁLISIS ÁCIDA

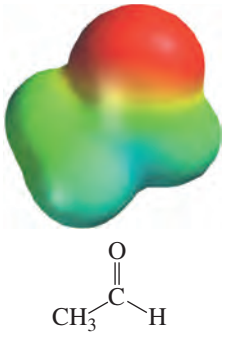


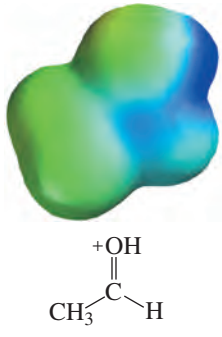
En este mecanismo se vuelve a repitir el patrón de los tres intermedios tetraédricos (nominalmente):

intermedio tetraédrico protonado ⇌ intermedio tetraédrico neutro ⇌ intermedio tetraédrico protonado.

- El ácido protona el oxígeno carbonilo, haciendo al carbono carbonilo más suceptible a una adición nucleófila (Figura 12.2).
- El alcohol se adiciona al carbono carbonilo.
- La pérdida de un protón del intermedio tetraédrico protonado forma el intermedio tetraédrico neutro (el hemiacetal)..
- El hemiacetal está en equilibrio con su forma protonada. Los dos átomos de oxígeno del hemiacetal son igualmente básicos, por lo que se protonará cualquiera de ellos.
- Como el hemiacetal es inestable (el carbono tetraédrico está unido a dos oxígenos), se elimina agua del segundo intermedio protonado, dando lugar a la formación de un intermedio muy reactivo porque su oxígeno posee una carga positiva.
- La adición nucleófila de este intermedio por una segunda molécula de alcohol, seguida de la pérdida de un protón, forma el acetal.

Aunque, el carbono sp^3 del acetal está unido a dos oxígenos, sugiriendo inestabilidad, el acetal se puede aislar retirando el agua que es eliminada en la reacción. Si el agua no está presente, el único compuesto que el acetal puede formar es el intermedio *O*-alquilado, que es, incluso, menos estable que el acetal.





▲ Figura 12.2
El mapa de potencial electrostático muestra que el carbono carbonilo del aldehído protonado es más electrófilo (el azul es más intenso) que el carbono carbonilo de un aldehído sin protonar.

PROBLEMA 23♦

¿Cuáles de los siguientes son:

a. hemiacetales? **b.** acetales?

1. $CH_3-C(OH)(OCH_3)-CH_3$ **3.** $CH_3-C(OCH_3)_2-H$ **5.** $CH_3-C(OH)-H$ (con OCH_3)

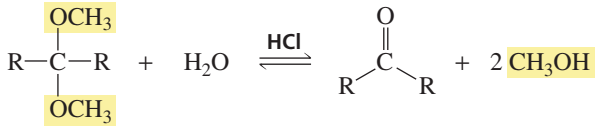
2. $CH_3-C(OCH_2CH_3)_2-H$ **4.** $CH_3-C(OCH_3)_2-CH_3$ **6.** $CH_3-C(OH)(OCH_3)-CH_2CH_3$

PROBLEMA 24

¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

a. 3-pentanona + un exceso de CH_3OH + HCl **b.** butanal + exceso CH_3CH_2OH + HCl

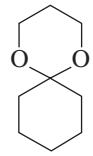
El acetal se puede hidrolizar de nuevo a aldehído o cetona, en una disolución acuosa acidificada.



PROBLEMA 25

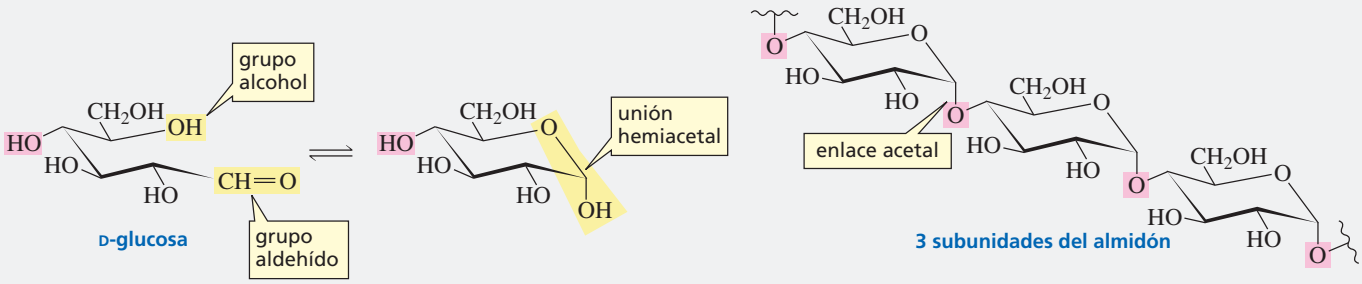
¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

a. $CH_3CH_2CH_2C(OCH_3)_2CH_3 + H_2O \xrightleftharpoons{HCl}$

b.  $+ H_2O \xrightleftharpoons{HCl}$

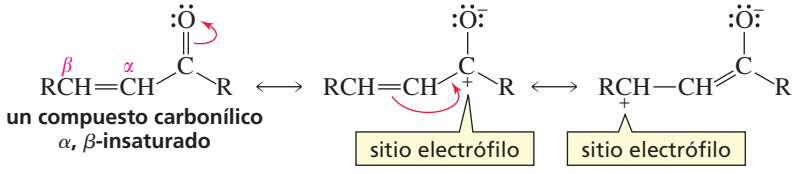
Los hidratos de carbono forman hemiacetales y acetales

Cuando se estudien los hidratos de carbono en el Capítulo 16, se verá que las unidades individuales de los azúcares están unidas mediante grupos de tipo acetal. Por ejemplo, la reacción de un grupo aldehído y un grupo alcohol de la D-glucosa forma un compuesto cíclico que es un hemiacetal. Las moléculas de los compuestos cíclicos se unen luego por la reacción de un grupo hemiacetal de una molécula con el grupo OH de otra, formándose el acetal. Cientos de moléculas cíclicas de glucosa unidas mediante grupos de tipo acetal son el principal componente de la celulosa y del almidón (Sección 16.10).



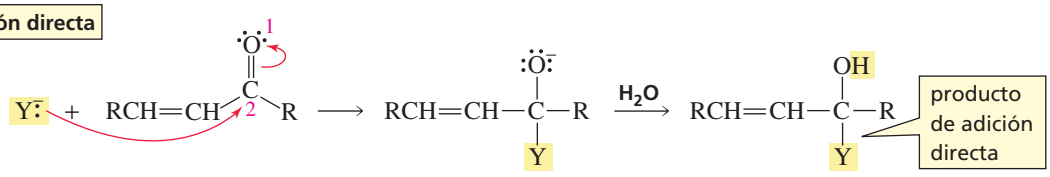
12.10 ADICIÓN NUCLEÓFILA A ALDEHÍDOS Y CETONAS α, β-INSATURADOS

Las estructuras de resonancia de un compuesto carbonílico α, β insaturado muestran que la molécula posee dos sitios electrófilos: el carbono carbonilo y el carbono β.

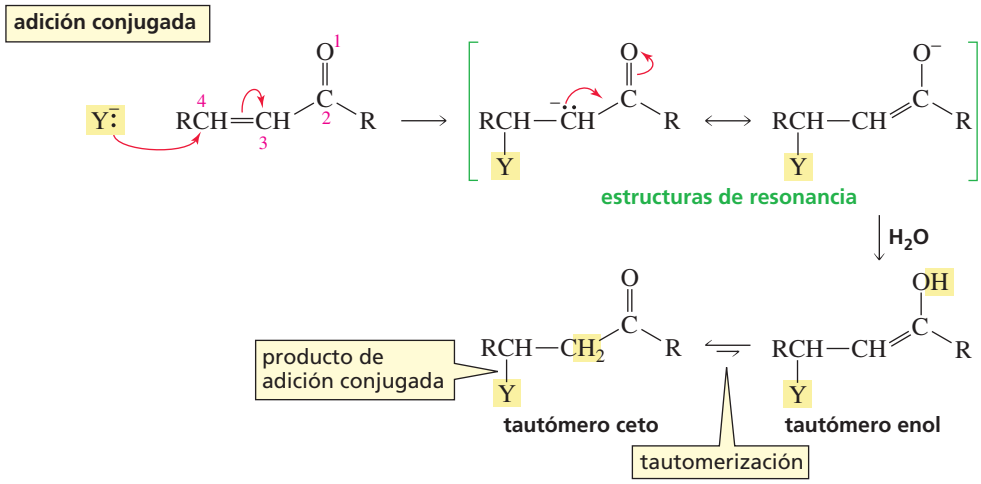


Esto significa que un nucleófilo se puede adicionar tanto al carbono carbonilo como el carbono β. La adición nucleófila a un carbono carbonilo se llama **adición directa** o adición 1,2.

adición directa

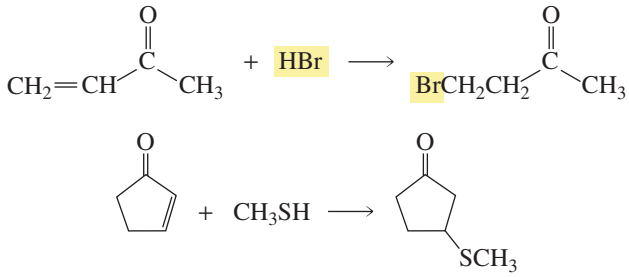


La adición nucleófila al carbono β se denomina **adición conjugada** o adición 1,4, porque ocurre en las posiciones 1 y 4. El producto inicial de una adición 1,4 es un enol, que tautomeriza a una cetona o aldehído (Sección 6.14). Por lo tanto, la reacción global es una adición al doble enlace carbono-carbono, donde el nucleófilo se ha adicionado al carbono β y un protón al carbono α.



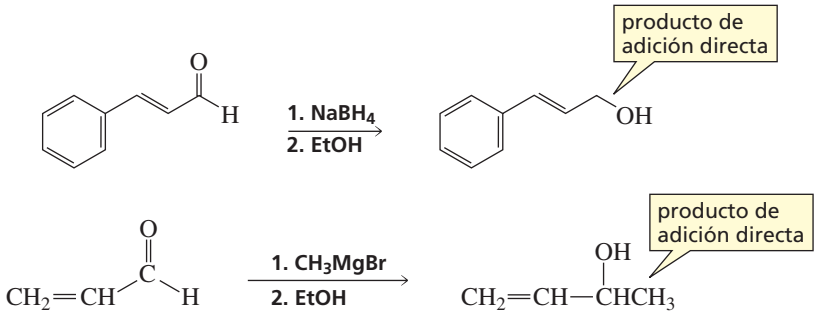
Los nucleófilos que son *bases débiles* forman productos de adición conjugada.

Los nucleófilos que son bases débiles forman productos de adición conjugada.



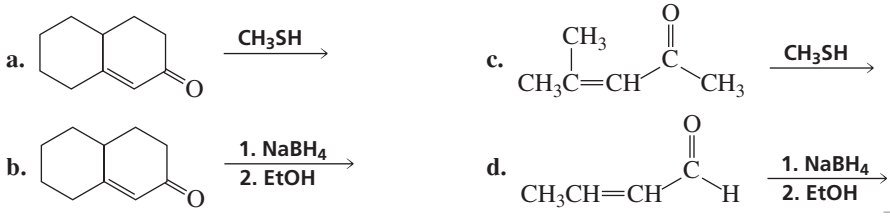
En general, los nucleófilos que son *bases fuertes*, como los reactivos de Grignard o el ion hidruro, forman productos de adición directa. (En las siguientes reacciones el etanol protona al ion alcóxido.)

Los nucleófilos que son bases fuertes generalmente forman productos de adición directa.



PROBLEMA 26

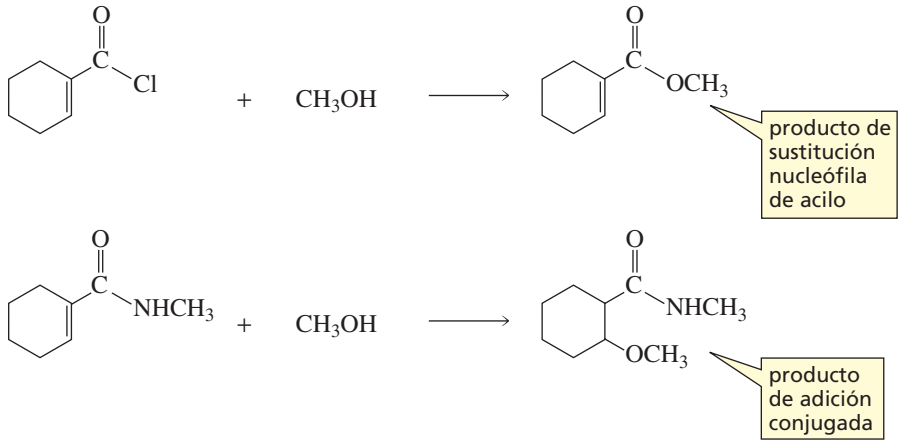
¿Cuál es el producto principal en cada una de las siguientes reacciones?



12.11 ADICIÓN NUCLEÓFILA A DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS α,β-INSATURADOS

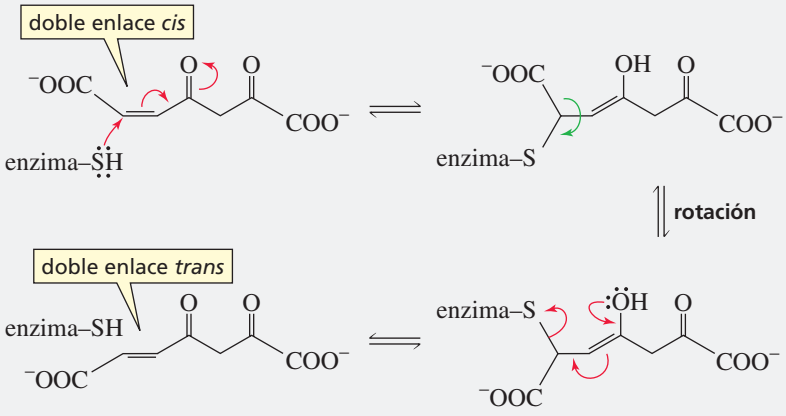
Los derivados de ácidos carboxílicos α,β-insaturados, al igual que los aldehídos y cetonas α,β-insaturados, poseen dos sitios electrófilos para adición nucleófila. Pueden experimentar *adición conjugada* o *sustitución nucleófila de acilo*. Obsérvese que los derivados de ácidos carboxílicos α,β-insaturados experimentan mejor *sustituciones nucleófilas de acilo* que *adiciones nucleófilas directas*, porque tienen un grupo que puede ser remplazado por un nucleófilo (Sección 12.3).

Los nucleófilos reaccionan con los derivados de ácidos carboxílicos α,β-insaturados que poseen *grupos carbonilo reactivos*, tales como cloruros de acilo, en el grupo carbonilo, formando productos de sustitución nucleófila de acilo. Los productos de adición conjugada se forman a partir de la reacción de nucleófilos *con grupos carbonilos menos reactivos*, como ésteres y amidas.



Interconversión *cis-trans* catalizada enzimáticamente

Las enzimas que catalizan la interconversión de isómeros *cis* y *trans* se denominan *cis-trans* isomerasas. Se sabe que todas estas isomerasas contienen grupos tiol (SH). Los tioles son bases débiles, y por lo tanto se adicionan al carbono β de una cetona α,β-insaturada (adición conjugada), formando un enlace simple carbono-carbono que rota antes que el enol sea capaz de tautomerizar a cetona. Cuando ocurre la tautomerización, la ausencia de un protón en el sitio activo de la enzima en la vecindad del carbono α, evita la adición del protón al carbono α. Por lo tanto, el tiol se elimina, dejando el compuesto como era originalmente excepto por la configuración del doble enlace.



PROBLEMA 27

¿Cuál es el producto principal en cada una de las siguientes reacciones?

a. $CH_3CH{=}CH{-}C(=O){-}OCH_3 \xrightarrow{HBr}$

b. $CH_3CH{=}CH{-}C(=O){-}Cl \xrightarrow{CH_3OH}$

c. $CH_3CH{=}CH{-}C(=O){-}OCH_3 \xrightarrow{CH_3SH}$

d. $CH_3CH{=}CH{-}C(=O){-}Cl \xrightarrow{3\ NH_3}$

10.00 REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

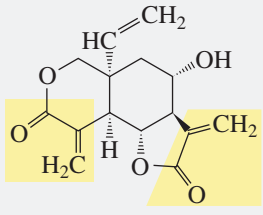
Varias reacciones en sistemas biológicos implican adiciones conjugadas a compuestos carbonílicos α,β-insaturados. A continuación se muestran dos ejemplos de ello. La primera ocurre en la gluconeogénesis (la síntesis de glucosa a partir de piruvato, Sección 19.11). La segunda ocurre en la oxidación de ácidos grasos (Sección 19.4).

$$CH_2{=}C(OPO_3^{2-})C(=O)O^- + H_2O \underset{}{\overset{\text{enolasa}}{\rightleftharpoons}} CH_2CH(OH)(OPO_3^{2-})C(=O)O^-$$

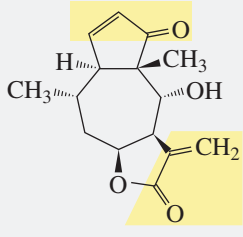
$$CH_3(CH_2)_nCH{=}CHC(=O)SCoA + H_2O \overset{\text{enoil-CoA hidratasa}}{\rightleftharpoons} CH_3(CH_2)_nCHCH_2(OH)C(=O)SCoA$$

Quimioterapia contra el cáncer

Dos compuestos (vernolepina y helenalina) deben su efectividad como medicamentos contra el cáncer a reacciones de adición conjugada.

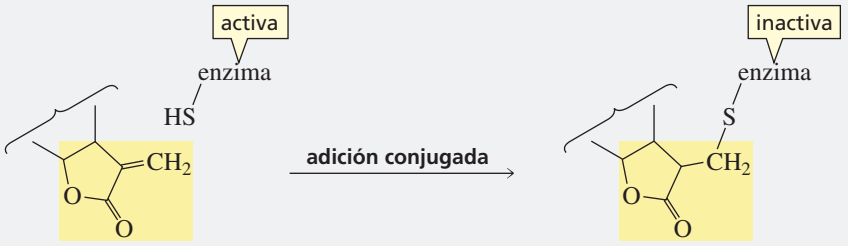


vernolepina



helenalina

Las células cancerosas son células que han perdido su habilidad para controlar su crecimiento, por lo que proliferan rápidamente. La ADN polimerasa es una enzima que la célula requiere para hacer una copia de su ADN para una nueva célula. La ADN polimerasa posee un grupo SH en su sitio activo. Cada uno de éstos medicamentos posee dos grupos carbonilos α,β-insaturados. Cuando un grupo tiol de la ADN polimerasa ataca el carbono β de uno de los grupos carbonilos α,β-insaturados de la vernolepina o la helenalina, la enzima se inactiva porque el sitio activo de la enzima se ha bloqueado por el fármaco, y la enzima no puede unirse a su sustrato (ver página 170).



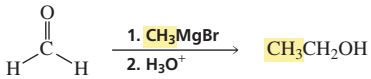
CONCEPTOS A RECORDAR

- Los **aldehídos** y las **cetonas** poseen un grupo acilo unido a un H y un R, respectivamente.
- Los aldehídos y las cetonas experimentan **reacciones de adición nucleófila** con nucleófilos fuertemente básicos (R^- y H^-), y experimentan **reacciones de adición nucleófila y eliminación** con nucleófilos O y N.
- Los cloruros de acilo y los ésteres experimentan reacciones de sustitución nucleófila de acilo con nucleófilos fuertemente básicos (R^- y H^-) para formar una cetona o un aldehído, el cual experimenta reacciones de adición nucleófila con una segunda cantidad estequiométrica de nucleófilo.
- Los factores electrónicos y estéricos hacen que el aldehído sea más reactivo que una cetona hacia la adición nucleófila.
- Los aldehídos y cetonas son menos reactivos que los halogenuros de acilo y los anhídridos de ácido, y más reactivos que los ésteres, ácidos carboxílicos y amidas.
- Los reactivos de Grignard reaccionan con formaldehído para formar un alcohol primario, con aldehídos para formar alcoholes secundarios con cetonas, ésteres y halogenuros de acilo para formar alcoholes terciarios y con dióxido de carbono para formar ácidos carboxílicos.
- Un aldehído o cetona reacciona con cianuro de hidrógeno para formar una cianhidrina.
- Los aldehídos, los cloruros de acilo, los ésteres y los ácidos carboxílicos se reducen con el ion hidruro a alcoholes primarios; las cetonas se reducen a alcoholes secundarios; las amidas se reducen a aminas.
- Los aldehídos y cetonas reaccionan con aminas primarias para formar **iminas**.
- Las iminas en medio ácido, se hidrolizan regenerando el compuesto carbonílico y la amina primaria protonada.
- La aminación reductora es la reducción de una imina a una amina.
- La adición de un alcohol a un aldehído o cetona catalizada por un ácido forma un **hemiacetal**; una segunda adición de alcohol forma un **acetal**. La formación del acetal es reversible.
- La adición nucleófila a un carbono carbonílico de un aldehído o cetona α,β-insaturado se denomina **adición directa**; la adición al carbono β se denomina **adición conjugada**.
- Los nucleófilos que se comportan como bases débiles (iones halogenuro, agua, alcoholes y aminas) forman productos de adición conjugada.
- Los nucleófilos que se comportan como bases fuertes (iones hidruro y reactivos de Grignard) generalmente forman productos de adición directa.
- Los nucleófilos forman productos de sustitución nucleófila de acilo con los derivados más reactivos de ácidos carboxílicos α,β-insaturados, y forman productos de adición conjugada con los derivados menos reactivos de ácidos carboxílicos α,β-insaturados.

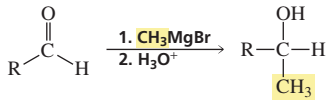
RESUMEN DE REACCIONES

1. Reacciones de *compuestos carbonílicos* con reactivos de Grignard (Sección 12.5)

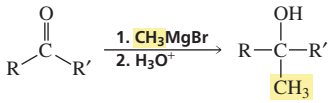
a. La reacción del *formaldehído* con reactivos de Grignard forma un alcohol primario. El mecanismo se muestra en la página 437.



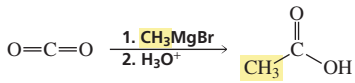
a. La reacción de un *aldehído* (diferente al formaldehído) con un reactivo de Grignard forma un alcohol secundario. El mecanismo se muestra en la página 437.



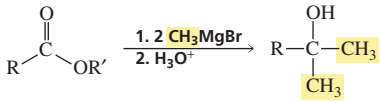
b. La reacción de una *cetona* con un reactivo de Grignard forma un alcohol terciario. El mecanismo se muestra en la página 437.



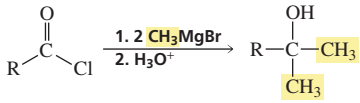
c. La reacción del CO_2 con un reactivo de Grignard forma un ácido carboxílico. El mecanismo se muestra en la página 438.



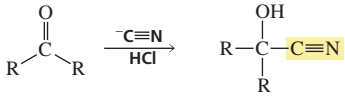
d. La reacción de un *éster* con un exceso de reactivo de Grignard forma un alcohol terciario con dos subunidades idénticas. El mecanismo se muestra en la página 439.



e. La reacción de un *cloruro de acilo* con un exceso de reactivo de Grignard forma un alcohol terciario con dos sustituyentes idénticos.

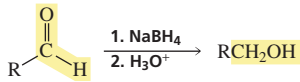


2. La reacción de un *aldehído* o *cetona* con el ion cianuro en medio ácido forma una cianhidrina (Sección 12.6). El mecanismo se muestra en la página 441.

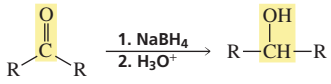


3. Reacciones de *compuestos carbonílicos* con donadores de iones hidruro (Sección 12.7)

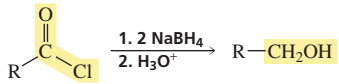
a. La reacción de un *aldehído* con borohidruro de sodio forma un alcohol primario. El mecanismo se muestra en la página 443.



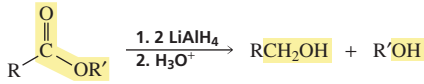
b. La reacción de una *cetona* con borohidruro de sodio forma un alcohol secundario. El mecanismo se muestra en la página 443.



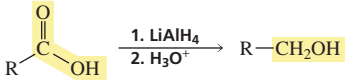
c. La reacción de un *cloruro de acilo* con borohiruro de sodio forma un alcohol primario. El mecanismo se muestra en la página 443.



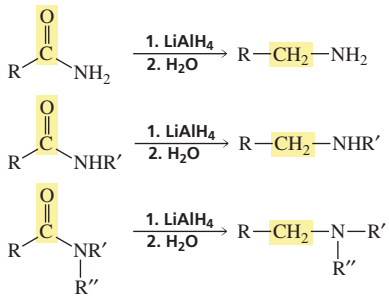
d. La reacción de un *éster* con hidruro de litio y aluminio forma un alcohol primario y el alcohol correspondiente al grupo saliente. El mecanismo se muestra en la página 444.



e. La reacción de un *ácido carboxílico* con hidruro de litio y aluminio forma un alcohol primario.

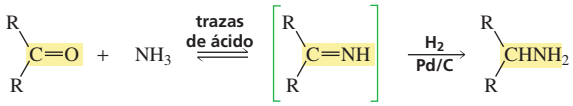


f. La reacción de una *amida* con hidruro de litio y aluminio forma una amina.

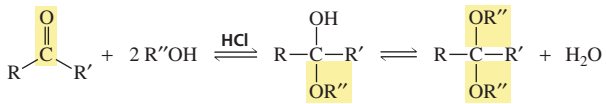


4. La reacción de un *aldehído* o *cetona* con una *amina primaria* forma una imina (Sección 12.8). El mecanismo se muestra en la página 446.

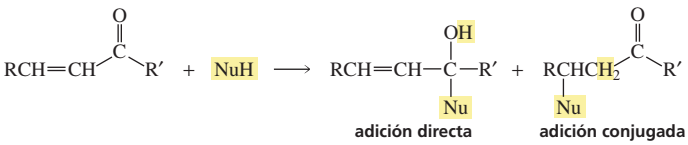
5. *Aminación reductora*: La imina formada en la reacción entre un aldehído o una cetona con amoniaco se puede reducir a una amina primaria (Sección 12.8).



6. La reacción de un *aldehído* o una *cetona* con un exceso de alcohol, primero forma un hemiacetal y después un acetal (Sección 12.9). El mecanismo se muestra en la página 450.

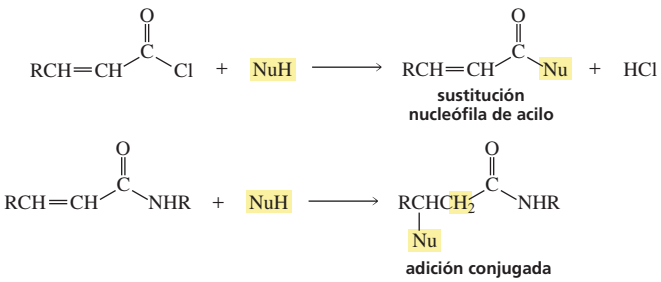


7. La reacción de un *aldehído o cetona α,β–insaturado* con un nucleófilo forma un producto de adición directa o un producto de adición conjugada, dependiendo de la naturaleza del nucleófilo (Sección 12.10). El mecanismo se muestra en las páginas 451-452.



Los nucleófilos que se comportan como bases débiles (CH_3OH, H_2O, RSH, RNH_2, Br^-) forman productos de adición conjugada. Los nucleófilos que se comportan como bases fuertes (RMgBr, H^-) generalmente forman productos de adición directa.

8. La reacción de un *derivado de ácido carboxílico α,β-insaturado* con un nucleófilo forma un producto de sustitución nucleófila de acilo con un grupo carbonilo de alta reactividad, y un producto de adición conjugada cuando recciona con un grupo carbonilo de baja reactividad (Sección 12.11).



PROBLEMAS

28. Dibuje la estructura de cada uno de los siguientes compuestos:

a. isobutiraldehido
b. diisopentil cetona
c. 3-metilciclohexanona
d. 2,4-pentanodiona
e. 4-bromo-3-heptanona
f. 4-bromohexanal

29. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

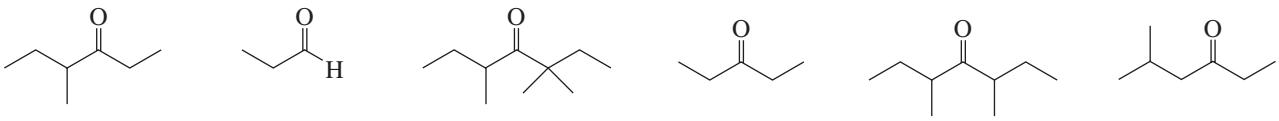
a. $CH_3CH_2CH(=O) + CH_3CH_2OH$ (exceso) $\xrightarrow{HCl}$

b. $C_6H_5C(=O)CH_2CH_3 + CH_3NH_2 \xrightarrow[\text{de ácido}]{\text{trazas}}$

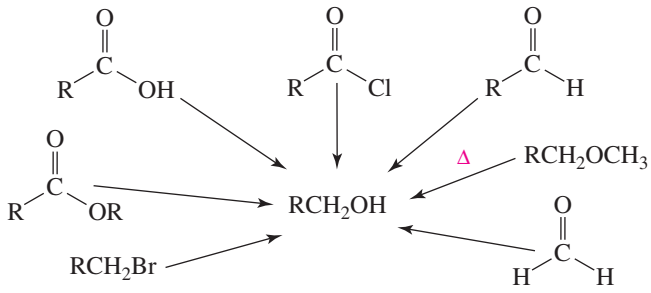
c. $CH_3CH_2C(=O)CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaBH_4}$

d. $CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_3 + NaC{\equiv}N$ (exceso) $\xrightarrow{HCl}$

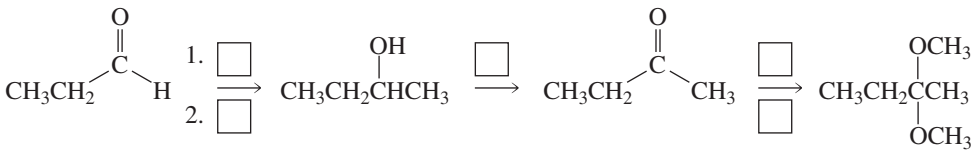
30. Ordene los siguientes compuestos de más reactivo a menos reactivo hacia reacciones de adición nucleófila.



31. Indique los reactivos que se requieren para formar el alcohol primario en cada una de las siguientes reacciones:

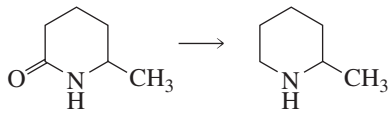


32. Complete los siguientes recuadros:



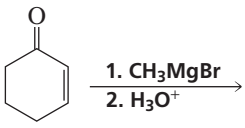
33. Indique cómo se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de los reactivos de partida:

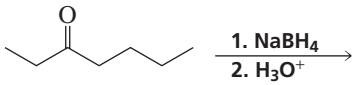
a. $C_6H_5C(=O)CH_3 \longrightarrow C_6H_5C(OH)(CH_3)CH_3$

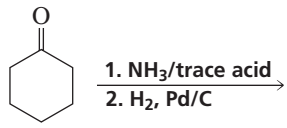
b. 

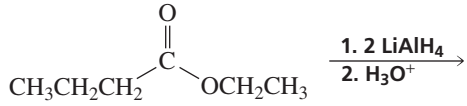
34. ¿Qué clase de alcohol (primario, secundario o terciario) se forma en la reacción del formiato de metilo con un exceso de reactivo de Grignard, seguido de la adición de un ácido diluido?

35. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones? Muestre todos los isómeros que se forman

a. 

b. 

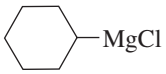
c. 

d. 

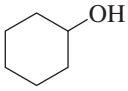
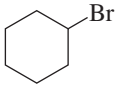
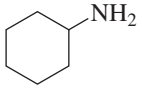
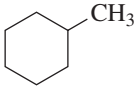
36. Complete cada cuadro con el reactivo apropiado

37. Escriba el mecanismo para la hidrólisis con catálisis ácida de una imina a un compuesto carbonílico y una amina protonada.

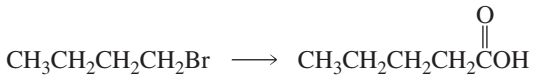
38. ¿Qué alcohol se formaría de la reacción del siguiente reactivo de Grignard con óxido de etileno seguido de la adición de ácido?



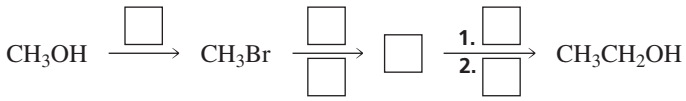
39. Utilizando la ciclohexanona como reactivo de partida, describa como podría ser sintetizado cada uno de los siguientes compuestos

a.  **b.** **c.**  **d.**  **e.** 

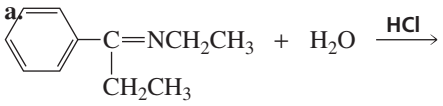
40. Muestre dos formas de preparar el siguiente compuesto a partir del reactivo de partida que se muestra.

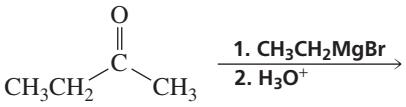


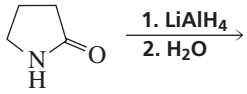
41. Complete los siguientes recuadros con los reactivos apropiados

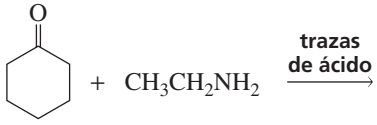


42. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

a. 

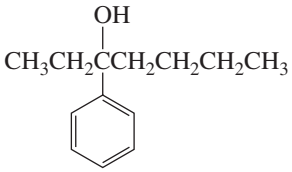
b. 

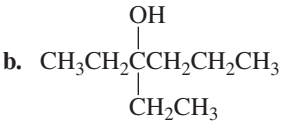
c. 

d. 

43. ¿Cómo se podría convertir la *N*-metilbutanamida en los siguientes compuestos?
a. butilmetilamina **b.** ácido butanoico **c.** butanoato de metilo **d.** alcohol butílico

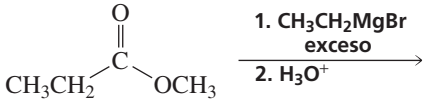
44. Proponga tres conjuntos de reactivos (que conste cada uno de un compuesto carbonílico y un reactivo de Grignard) que podrían utilizarse para preparar cada uno de los siguientes alcoholes terciarios

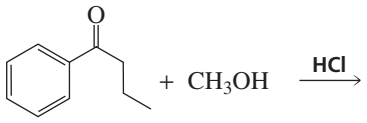
a. 

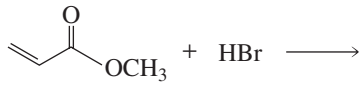
b. 

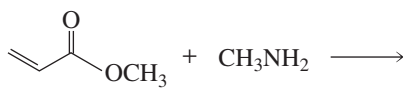
45. ¿Qué producto se forma cuando la 3-metil-2-ciclohexenona reacciona con los siguientes compuestos?
a. CH_3MgBr seguido de H_3O^+ **b.** CH_3CH_2SH **c.** HBr

46. ¿Cuáles son los productos de las siguientes reacciones?

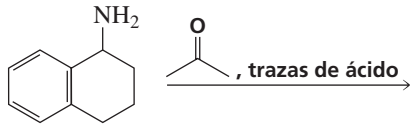
a. 

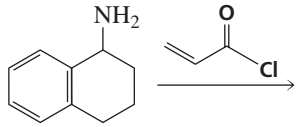
b. 

c. 

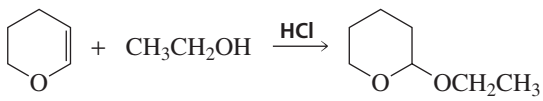
d. 

47. ¿Cuál es el producto de las siguientes reacciones?

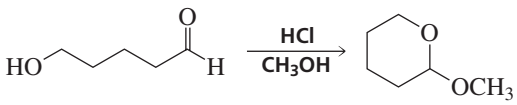
a. 

b. 

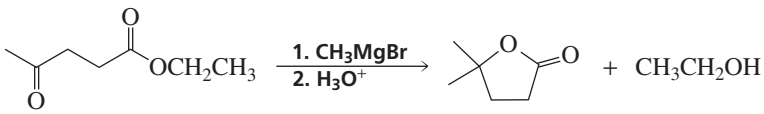
48. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



49. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

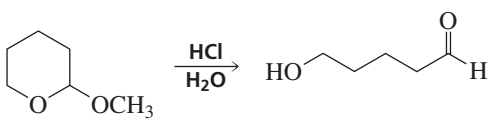


50. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

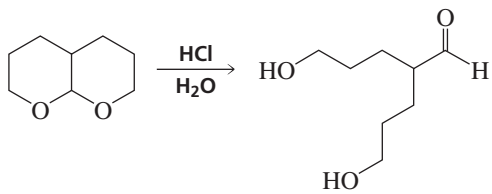


51. Proponga un mecanismo para las siguientes reacciones:

a.

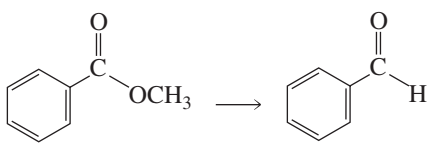


b.

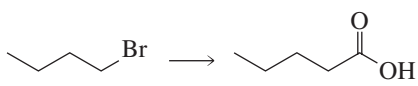


52. Indique cómo se podrían preparar los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida indicados.

a.

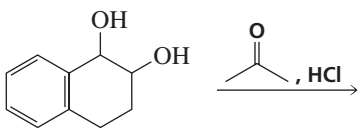


b.

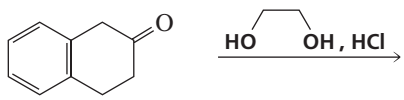


53. ¿Cuál es el producto de cada una de las siguientes reacciones?

a.



b.

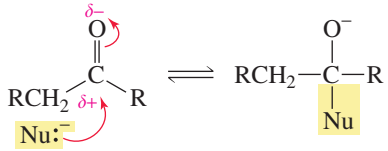


13 Reacciones en el carbono α de los compuestos carbonílicos

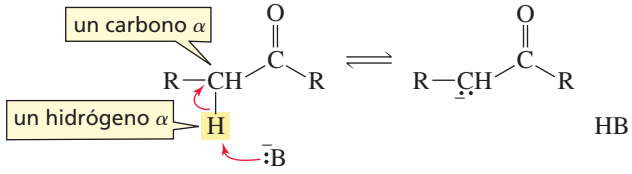
Morera del papel

Quince inhibidores de la aromatasa, compuestos utilizados en el tratamiento de cáncer de mama, ha sido aislados de las hojas de la morera del papel (ver página 472).

Cuando se estudiaron las reacciones de los compuestos carbonílicos en los Capítulos 11 y 12, se vio que su sitio de reactividad es el carbono carbonilo cargado parcialmente positivo que puede ser atacado por nucleófilos.



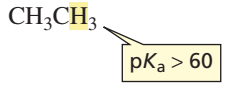
Muchos compuestos carbonílicos poseen un segundo sitio de reactividad; a saber, un hidrógeno *enlazado al carbono contiguo al carbono carbonilo*. Este hidrógeno es suficientemente ácido para ser arrancado por una base fuerte. El carbono contiguo al carbono carbonilo se denomina carbono α; un hidrógeno unido a un carbono α se denomina **hidrógeno α**.



En la Sección 13.1, se explicará por qué estos hidrógenos unidos al carbono α son más ácidos que los hidrógenos unidos a otros carbonos sp^3, y después se estudiarán otras reacciones que surgen como resultado de esta acidez. Más adelante en el capítulo, se verá que el hidrógeno no es el único sustituyente que puede ser eliminado de un carbono α: un grupo carboxilo unido a un carbono α se puede eliminar como CO_2. Al final del capítulo se presentarán algunas reacciones biológicas de importancia que se basan en la capacidad de eliminar un protón o un grupo carboxilo de un carbono α.

13.1 LA ACIDEZ DE UN HIDRÓGENO α

El hidrógeno y el carbono poseen electronegatividades similares, lo que significa que los dos átomos comparten los electrones de enlace de forma casi igualitaria. Consecuentemente, un hidrógeno unido a un carbono normalmente no es ácido. Esto es particularmente cierto para los hidrógenos unidos a carbonos sp^3 porque este tipo de carbonos son los más similares en electronegatividad al hidrógeno. Por ejemplo el valor de pK_a del etano es mayor de 60 (Sección 2.6).



Sin embargo, un hidrógeno enlazado a un carbono sp^3 contiguo a un carbono carbonilo es mucho más ácido que los hidrógenos enlazados a otros carbonos sp^3. Por ejemplo, el valor de pK_a para la disociación de un protón del carbono α de un aldehído o cetona varía de 16 a 20, y el valor de pK_a para la disociación de un protón unido al carbono α de un éster es aproximadamente de 25 (Tabla 13.1). Obsérvese que si bien un hidrógeno α es más ácido que la mayoría de los otros hidrógenos enlazados a carbonos, es menos ácido que un hidrógeno del agua (pK_a = 15,7).

El hidrógeno α de un aldehído o cetona es más ácido que el hidrógeno α de un éster.

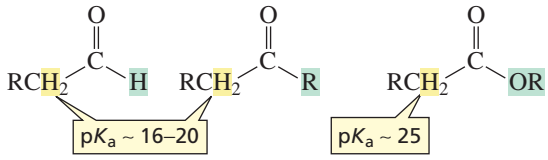
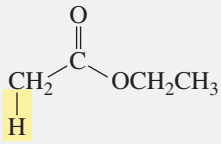
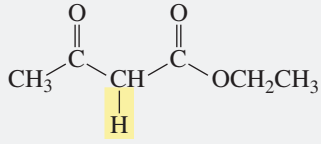
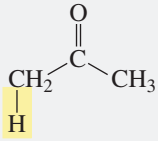
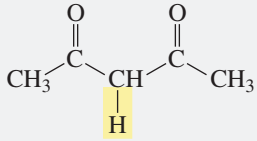
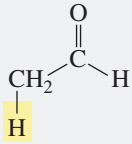
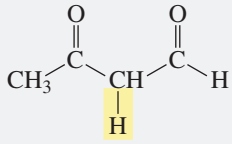
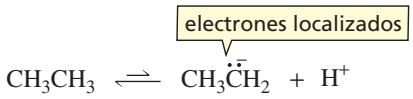


Tabla 13.1 Valores de pK_a de algunos carbonos ácidos

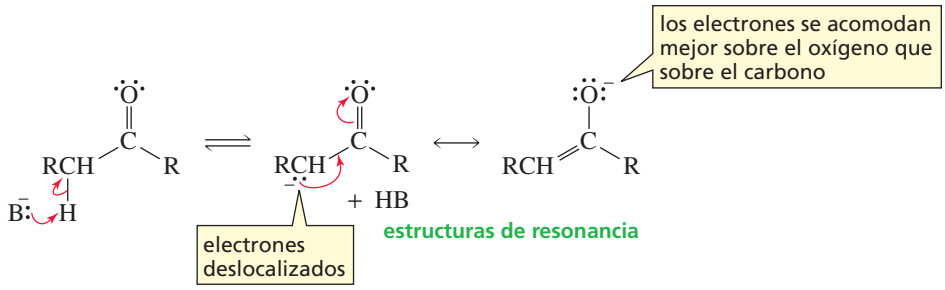
	pK_a		pK_a
	25		10.7
	20		8.9
	17		5.9

Un hidrógeno enlazado a un carbono α es más ácido que los hidrógenos enlazados a otros carbonos sp^3, porque la base formada al eliminar el protón de un carbono α es relativamente estable. Y, como se ha visto, cuanto más estable es la base, más fuerte es su ácido conjugado (Sección 2.6).

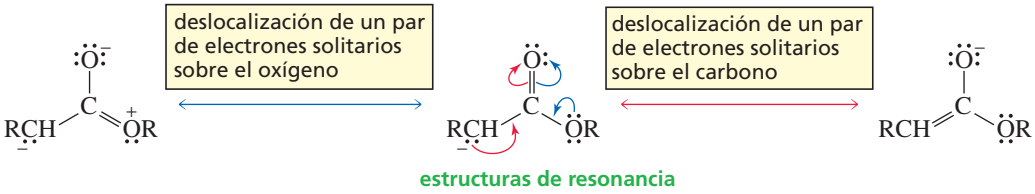
¿Por qué la base que se forma al eliminar el protón de un carbono α es más estable que las bases que se forman al eliminar el protón de otros carbonos sp^3? Cuando se elimina el protón del etanol, los electrones remanentes están localizados (esto es, residen en un único carbono). El carbanión es inestable porque el carbono es poco electronegativo. Como resultado, el valor de pK_a de su ácido conjugado es muy alto.



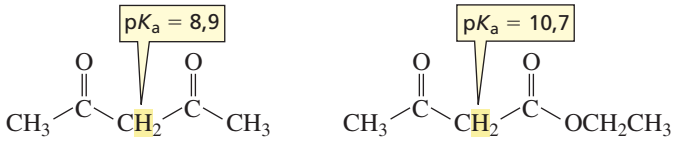
Por el contrario, cuando se elimina un protón de un carbono α se combinan dos factores que aumentan la estabilidad de la base formada. Primero los electrones restantes, después de eliminar el protón, se deslocalizan, y los electrones deslocalizados aumentan la estabilidad (Sección 7.6). En segundo lugar, y más importante, los electrones se deslocalizan sobre un átomo de oxígeno, que es mejor átomo para acomodar los electrones porque es más electronegativo que el carbono.



¿Por qué los aldehídos (pK_a = 16-20) y cetonas son más ácidos que los ésteres (pK_a = 25)? Los electrones que quedan después de eliminar el protón del carbono α de un éster no se deslocalizan tan rápidamente sobre el oxígeno carbonilo (indicado por flechas rojas) como se deslocalizarían sobre un aldehído o cetona (indicado por flechas azules). Es decir, el par de electrones del carbono y el par de electrones del oxígeno compiten para deslocalizarse sobre un mismo oxígeno.



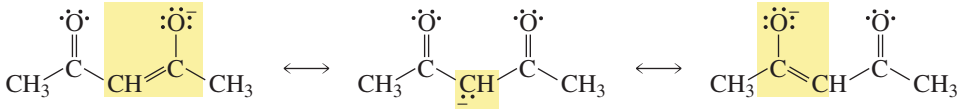
Si el carbono α está entre dos grupos carbonilos, la acidez de su hidrógeno α es aún mayor (Tabla 13.1). Por ejemplo, el valor de pK_a para la disociación de un protón de un carbono α de la 2,4-pentanodiona, un compuesto con un carbono α entre dos grupos carbonilos de cetonas, es de 8,9. Y el valor de pK_a para la disociación de un protón del carbono α del 3-oxobutirato de etilo, el cual está entre un grupo carbonilo de una cetona y el grupo carbonilo de un éster, es de 10,7.

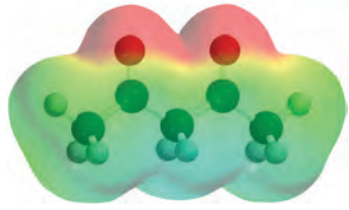


2,4-pentanodiona
acetilacetona

3-oxobutirato de etilo
acetoacetato de etilo

La acidez de los hidrógenos α enlazados a carbonos rodeados de dos grupos carbonilo aumenta, porque los electrones que quedan después de eliminar el protón pueden deslocalizarse sobre cualquiera de los dos oxígenos.

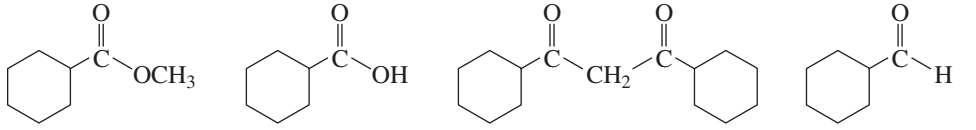




2,4-pentanodiona

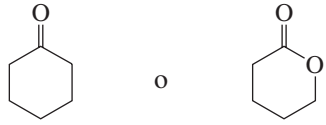
PROBLEMA 1

Identifique el hidrógeno más ácido en cada compuesto.



PROBLEMA 2♦

a. ¿Qué compuesto es el ácido más fuerte?
b. ¿Qué compuesto posee el valor más grande de pK_a?



PROBLEMA 3♦

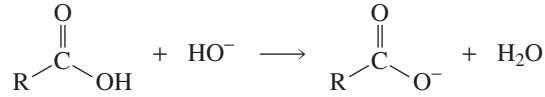
¿Por qué la 2,4-pentanodiona es un ácido más fuerte que el 3-oxobutirato de etilo?

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

El comportamiento ácido-base de un compuesto carbonílico

Explique por qué una base no puede arrancar un protón de un carbono α de un ácido carboxílico.

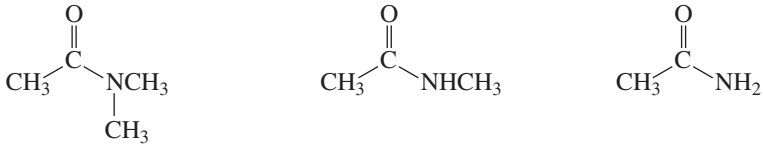
Si una base no puede arrancar un protón de un carbono α, es porque debe reaccionar más rápidamente con otra parte de la molécula. Dado que el protón del ácido carboxílico es más ácido (valor de pKa ~ 5) que el protón del carbono α, se puede concluir que la base arranca el protón de un grupo carboxilo antes que el del carbono α.



Ahora se puede utilizar esta estrategia para resolver el problema 4.

PROBLEMA 4♦

Explique por qué una base puede arrancar un protón del carbono α de la *N*, *N*-dimetiletanamida pero no del carbono α de la *N*-metiletanamida ni de la etanamida



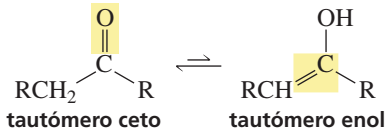
***N, N*-dimetiletanamida** ***N*-metiletanamida** **etanamida**

PROBLEMA 5♦

Explique por qué el HO^- no puede eliminar un protón del carbono α de un cloruro de acilo.

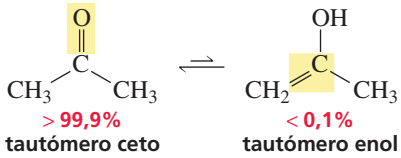
13.2 TAUTOMERÍA CETO-ENÓLICA

Una cetona existe en equilibrio con su tautómero enol. Hay que recordar que los tautómeros son isómeros que están en un equilibrio rápido (Sección 6.13). *Los tautómeros ceto-enol difieren de la localización de un doble enlace y de un hidrógeno.*

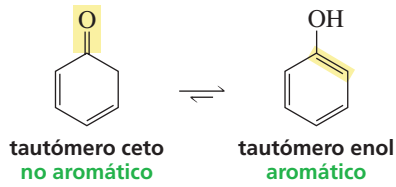


tautómero ceto **tautómero enol**

Para la mayoría de las cetonas, el **tautómero enol** es mucho menos estable que el **tautómero ceto**. Por ejemplo, en una disolución acuosa de acetona existe en una mezcla en equilibrio de más del 99,9% del tautómero ceto y menos del 0,1% del tautómero enol.

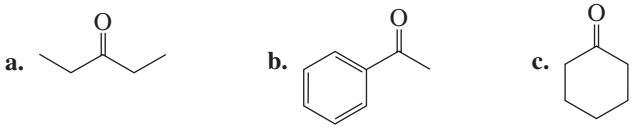


El fenol es inusual; su tautómero enol es más estable que su tautómero ceto porque su tautómero enol es aromático, pero el tautómero ceto no lo es (Sección 7.8).



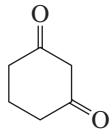
PROBLEMA 6♦

Dibuje el tautómero enol para cada uno de los siguientes compuestos:



PROBLEMA 7♦

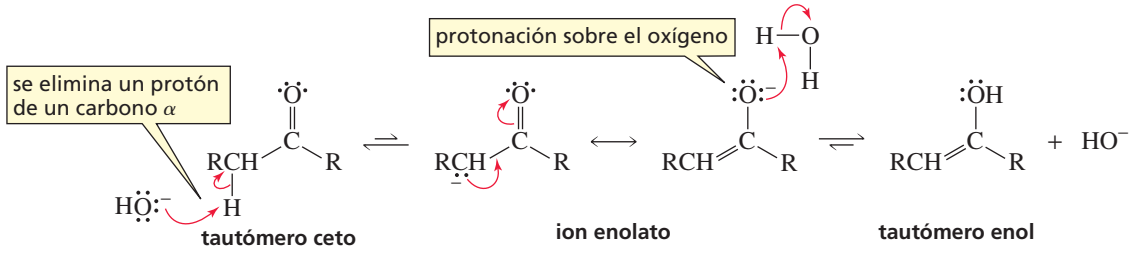
Dibuje los dos tautómeros enol para el siguiente compuesto. ¿Cuál es el más estable?



13.3 INTERCONVERSIÓN CETO-ENÓLICA

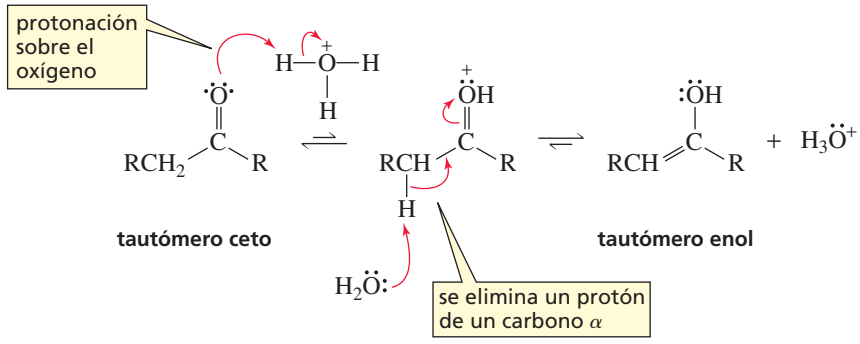
Ahora que se sabe que un carbono α es en cierta manera un ácido, se puede entender mejor por qué los tautómeros ceto y enol se interconvierten como se vió en la Sección 6.13. La **interconversión ceto-enólica** (también llamada **tautomerización**) puede ser catalizada tanto por una base como por un ácido.

MECANISMO DE LA INTERCONVERSIÓN CETO-ENÓLICA CON CATÁLISIS BÁSICA



- El ion hidróxido arranca un protón del carbono α del tautómero ceto, formando un anión llamado **ion enolato**. El ion enolato posee dos estructuras de resonancia.
- Al protonarse el oxígeno se forma el tautómero enol.

MECANISMO DE LA INTERCONVERSIÓN CETO- ENÓLICA CON CATÁLISIS ÁCIDA

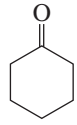


- El ácido protona el oxígeno carbonilo sobre el tautómero ceto
- El agua arranca un protón de un carbono α, formando el tautómero enol.

Obsérvese que las etapas se invierten en las interconversiones catalizadas por un ácido o una base. En la reacción con catálisis básica, la base arranca un protón del carbono α en la primera etapa y el oxígeno se protona en la segunda etapa. En la reacción con catálisis ácida, el oxígeno se protona en la primera etapa y el protón se arranca del carbono α en la segunda etapa. Obsérvese también que, como era de esperar, el catalizador se regenera en ambas reacciones catalizadas: ácida y básica.

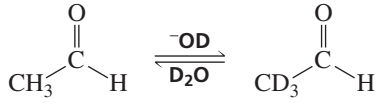
PROBLEMA 8

Dibuje los estructuras de resonancia para el ion enolato que se formarían de cada una de las siguientes cetonas:

a. $CH_3CH_2CH_2C(=O)H$ **b.** 

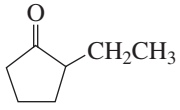
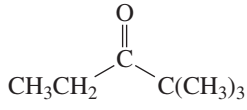
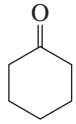
PROBLEMA 9

Cuando una disolución diluida de acetaldehído en D_2O y que contiene NaOD se agita, los hidrógenos metílicos se intercambian con el deuterio, pero los hidrógenos unidos al carbono carbonilo no. Explique por qué.



PROBLEMA 10

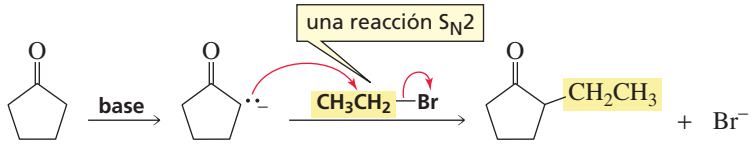
¿Qué hidrógenos, en cada uno de los siguientes compuestos, se intercambiarán con deuterio en una disolución de D_2O que contiene NaOD?

a.  **b.**  **c.** 

13.4 ALQUILACIÓN DE LOS IONES ENOLATO

La alquilación del carbono α de un compuesto carbonílico es una reacción de importancia, porque proporciona otra forma de obtener enlaces carbono-carbono. La alquilación se lleva a cabo primero al eliminar un protón del carbono α con una base y después agregar el halogenuro de alquilo apropiado. Dado que la alquilación es una reacción de tipo S_N2, esta se desarrolla mejor con halogenuros de alquilo primarios y halogenuros de metilo (Sección 8.1).

Los iones enolato se pueden alquilar en el carbono α.

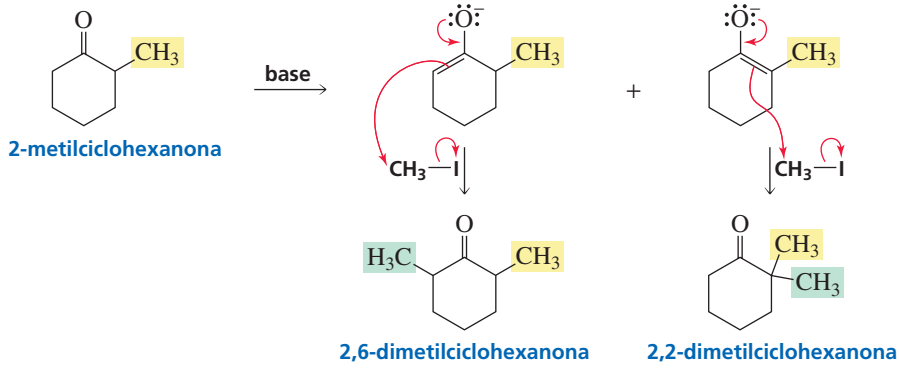


PROBLEMA 11

Explique por qué la alquilación de un carbono α es mejor cuando se utiliza un halogenuro de alquilo primario, y por qué la alquilación no ocurre si se utiliza un halogenuro de alquilo terciario.

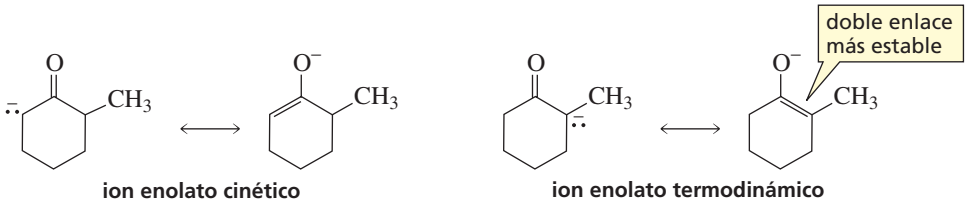
Alquilación de cetonas asimétricas

Si una cetona es asimétrica y posee hidrógenos sobre ambos carbonos α, se pueden obtener dos productos monoalquilados, porque cualquier de los carbonos α se puede alquilar. Por ejemplo, la metilación de la 2-metilciclohexanona con una cantidad estequiométrica de yoduro de metilo forma dos productos: 2,6-dimetilciclohexanona y 2,2-dimetilciclohexanona. Las cantidades relativas de ambos productos dependerán de las condiciones de reacción.



El ion enolato que conduce a la 2,6-dimetilciclohexanona es un ion enolato cinético, porque se forma más rápido, puesto que el hidrógeno α que es eliminado para obtener el ion enolato es más accesible a la base y es ligeramente más acido. Como la 2,6-dimetilciclohexanona se forma más rápido, es el producto principal si la reacción se realiza en condiciones que la hagan irreversible (utilizando una base fuerte como RNH^-).

El producto cinético es el producto que se forma más rápidamente.



El ion RNH^- arranca un protón del carbono α menos sustituido.

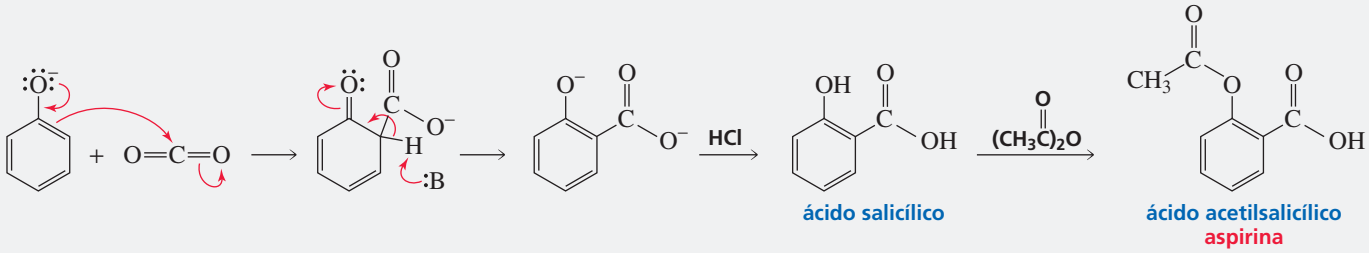
El producto termodinámico es el producto más estable.

El ion enolato que conduce a la 2,2-dimetilciclohexanona es el ion enolato termodinámico, porque es el ion enolato más estable ya que posee el doble enlace más sustituido (los sustituyentes de alquilo aumentan la estabilidad del ion enolato por la misma razón que aumentan la estabilidad del alqueno; Sección 5.6). Por tanto, la 2,2-dimetilciclohexanona es el producto principal si la reacción se realiza en condiciones que la hagan reversible (una base relativamente débil como el ion HO^-).

El ion HO^- arranca un protón del carbono α más sustituido.

La síntesis de la aspirina

En la primera etapa de la síntesis industrial de la aspirina, el ion fenolato reacciona con el dióxido de carbono bajo presión para formar ácido salicílico. La reacción del ácido salicílico con anhídrido acético forma el ácido acetilsalicílico (aspirina).



ácido salicílico

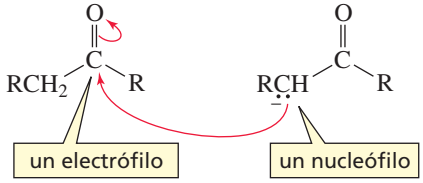
ácido acetilsalicílico
aspirina

Durante la primera guerra mundial, la Compañía Bayer compró tanto fenol como le fue posible en el mercado internacional, sabiendo que finalmente sería utilizado en la fabricación de aspirina. Esto hizo que quedara poco fenol disponible para que otros países lo utilizarian en la síntesis del 2,4,6-trinitrofenol (ácido pícrico), un explosivo usado en aquella época.

13.5 LA ADICIÓN ALDÓLICA FORMA β-HIDROXIALDEHÍDOS O β-HIDROXICETONAS

En el Capítulo 12 se ha visto que el carbono carbonilo de un aldehído o una cetona es un electrófilo. Se acaba de ver que se puede eliminar un protón del carbono α de un aldehído o una cetona, convirtiendo al carbono α en un nucleófilo.

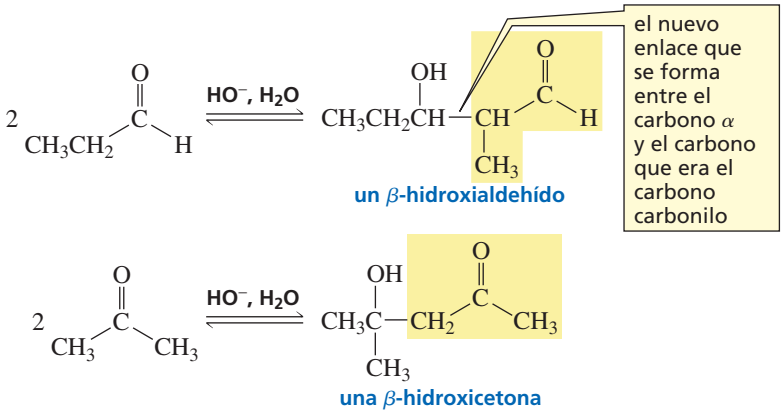
Una **adición aldólica** es una reacción en la que se pueden observar *estas dos* reactividades. Esto implica que una molécula de un compuesto carbonílico (después de ser arrancado un protón de su carbono α) reacciona como un nucleófilo y se adiciona al carbono carbonilo, electrófilo, de una segunda molécula del compuesto carbonílico.



La adición aldólica

Una adición aldólica es una reacción entre dos moléculas de un *aldehído* o dos moléculas de una *cetona*. Obsérvese que la reacción forma nuevos enlaces C—C que conectan el carbono α de una molécula y el carbono que originalmente era el grupo carbonilo de otra molécula. Lo que significa que el carbono unido al grupo alcohol (OH) está contiguo al carbono unido al grupo aldehído (CH═O).

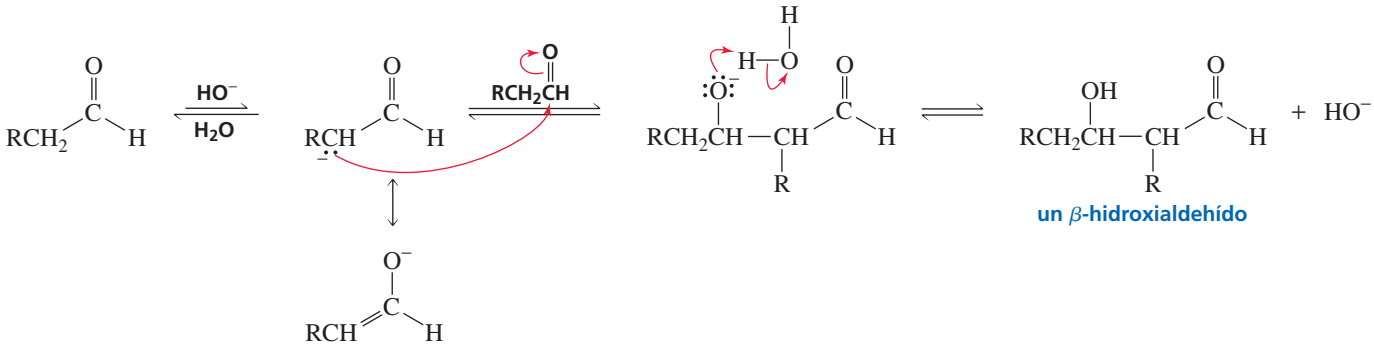
adiciones aldólicas



Una adición aldólica forma un β-hidroxialdehído o una β-hidroxicetona.

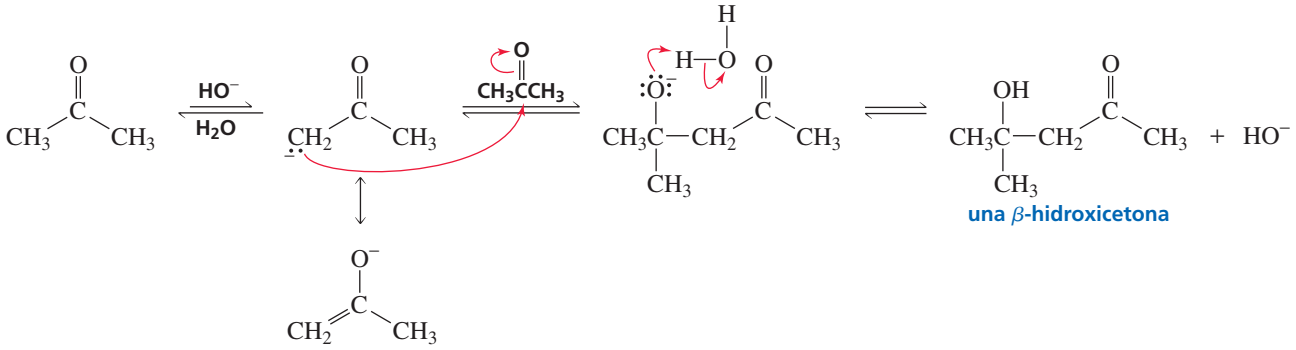
Cuando un reactivo es un aldehído, el producto es un **β-hidroxialdehído**, razón por la cual la reacción se conoce como una adición aldólica ("ald" para *aldehído*, "ol" para *alcohol*). Cuando el reactivo es una cetona, el producto es una **β-hidroxicetona**. (Obsérvese que un grupo OH se denomina hidroxi cuando aparece como sustituyente de un compuesto carbonílico).

MECANISMO DE LA ADICIÓN ALDÓLICA



- Una base arranca un protón de un carbono α, creando un ion enolato
- El ion enolato se adiciona al carbono carbonilo de una segunda molécula de compuesto carbonílico
- El oxígeno cargado negativamente se protona

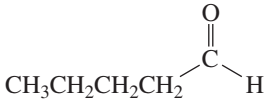
Una cetona forma un producto de adición aldólica por el mismo mecanismo.

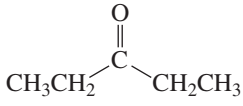


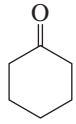
Obsérvese que la adición aldólica es una reacción de adición nucleófila. Tal como las reacciones de adición nucleófila que los aldehídos y cetonas experimentan con los otros carbonos nucleófilos (Sección 12.5). Como la adición aldólica ocurre entre dos moléculas de un mismo compuesto carbonílico, el producto tiene doble número de carbonos que el aldehído o cetona reaccionante.

PROBLEMA 12

¿Qué producto de adición aldólica se forma con cada uno de los siguientes compuestos?

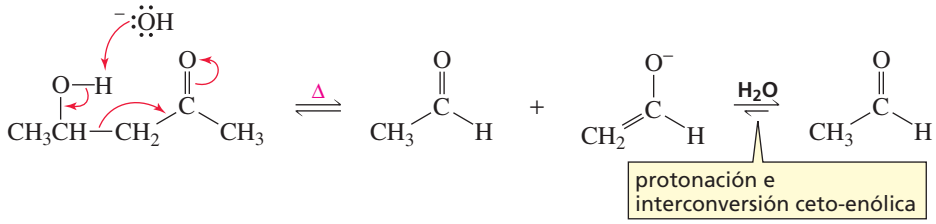
a. 

b. 

c. 

La adición aldólica inversa

Como una adición aldólica es reversible, cuando el producto de una adición aldólica (el β-hidroxialdehído o la β-hidroxicetona) se calienta con ion hidróxido y agua, se puede regenerar el aldehído o la cetona que formaron el producto de adición aldólica.



PROBLEMA 13♦

¿Qué aldehído o cetona se obtendría calentando los siguientes compuestos en una disolución acuosa básica?

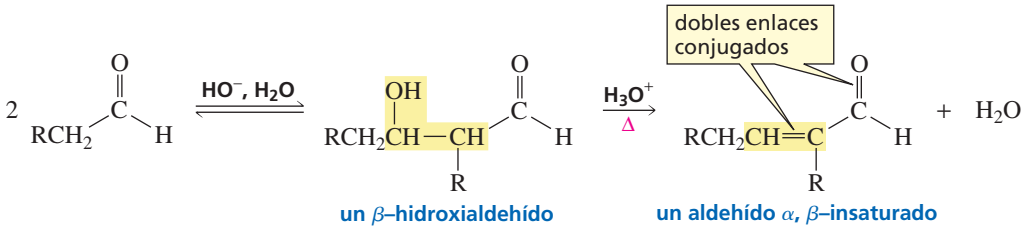
a. 2-etil-3-hidroxihexanal **b.** 5-etil-5-hidroxi-4-metil-3-heptanona

13.6 LA DESHIDRATACIÓN DE PRODUCTOS DE ADICIÓN ALDÓLICA GENERA ALDEHÍDOS Y CETONAS α, β-INSATURADOS

Se ha visto que los alcoholes se deshidratan cuando se calientan con un ácido (Sección 9.4.). El β-hidroxialdehído y la β-hidroxicetona producidos en reacciones de adición aldólica son más fáciles de deshidratar que muchos otros alcoholes, porque el doble enlace que se forma cuando el compuesto se deshidrata está conjugado con el grupo carbonilo. La conjugación aumenta la estabilidad del producto, y por lo tanto, es más fácil de formar (Sección 7.7).

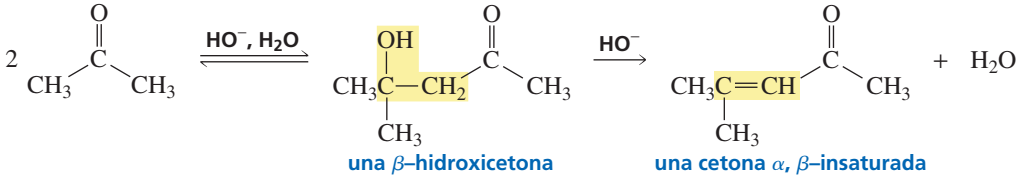
Cuando el producto de una adición aldólica se deshidrata, la reacción general se denomina **condensación aldólica**. Una **reacción de condensación** es una reacción que combina dos moléculas para formar un nuevo enlace C—C mientras se elimina una molécula pequeña. Obsérvese que una condensación aldólica forma un **aldehído α, β-insaturado** o una **cetona α, β-insaturada**.

Un producto de adición aldólica pierde agua para formar un producto de condensación aldólica.

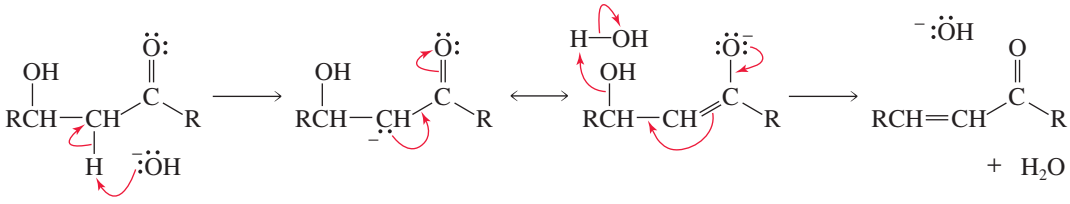


A diferencia de los alcoholes que pueden ser deshidratados en medio ácido, los β-hidroxialdehídos y las β-hidroxicetonas también pueden ser deshidratadas en un medio básico, si la reacción se realiza con un exceso del ion hidróxido.

La condensación aldólica forma un aldehído o cetona α, β-insaturados.



MECANISMO DE LA DESHIDRATACIÓN CON CATÁLISIS BÁSICA



- El ion hidróxido arranca un protón del carbono α, formando un ion enolato.
- El ion enolato elimina el grupo OH, que toma un protón al salir, convirtiéndose en una base más débil y por lo tanto un mejor grupo saliente.

PROBLEMA 14

¿Qué producto se obtiene de la condensación aldólica de la ciclohexanona?

PROBLEMA 15 Resuelto

¿Cómo se podrían preparar los siguientes compuestos utilizando un material de partida que no exceda de tres carbonos?

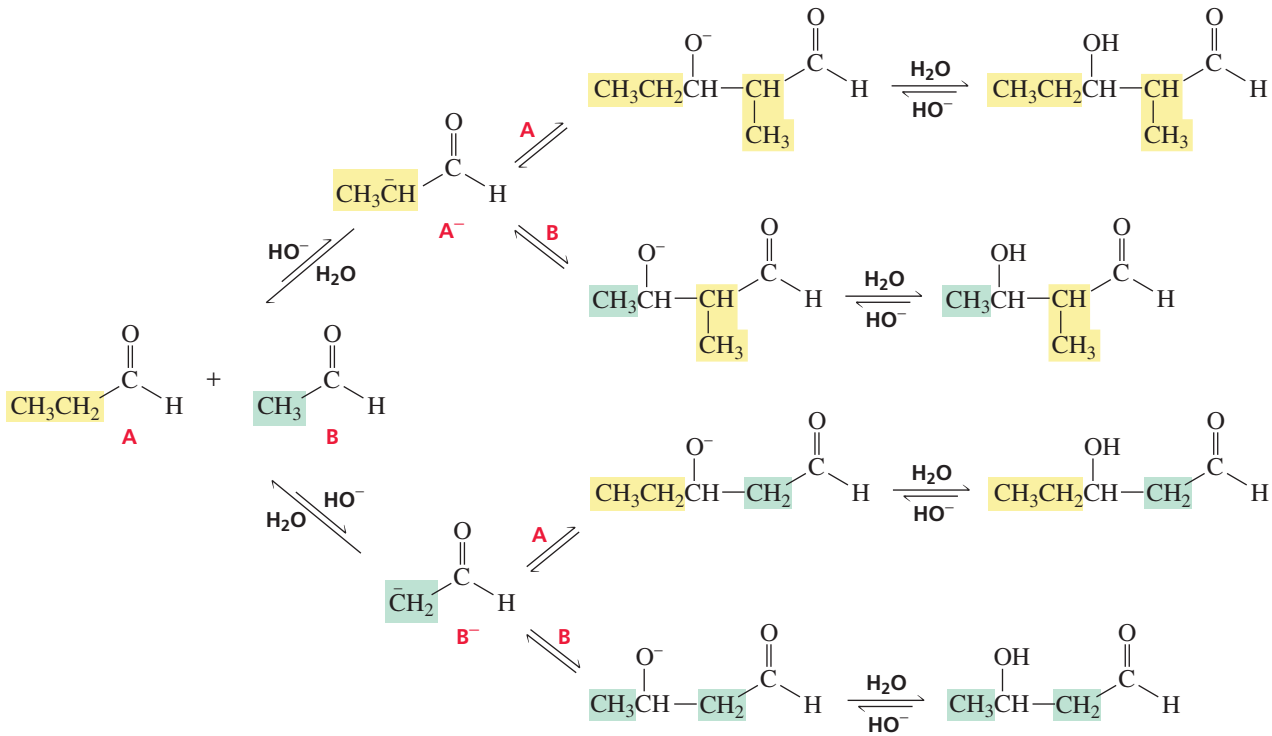
a. $CH_3CH_2CH{=}C(CH_3)CHO$ **b.** $CH_3C(=O)CH_2CHO$

Solución al 15a Se puede obtener un compuesto con el esqueleto correcto de seis carbonos si un aldehído de tres carbonos experimenta un adición aldólica. La deshidratación del producto de adición forma el aldehído α,β-insaturado que se desea obtener.

$$CH_3CH_2CHO \xrightarrow{HO^-,\ H_2O} CH_3CH_2CH(OH)CH(CH_3)CHO \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+} CH_3CH_2CH{=}C(CH_3)CHO$$

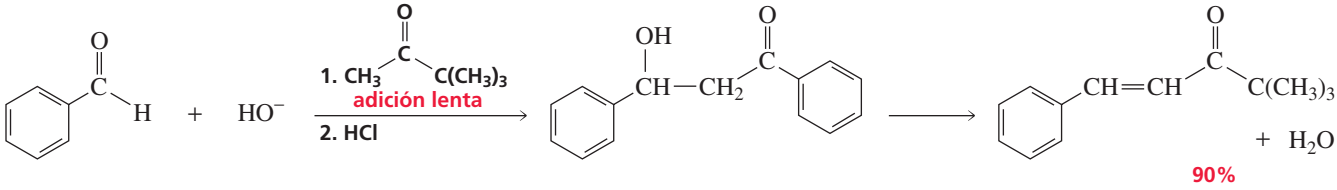
13.7 ADICIÓN ALDÓLICA CRUZADA

Si dos compuestos carbonílicos diferentes se utilizan en una adición aldólica, conocida como una **adición aldólica cruzada**, se pueden formar cuatro productos porque la reacción con el ion hidróxido puede producir dos iones enolatos diferentes ($\mathbf{A}^-$ y $\mathbf{B}^-$) y cada enolato puede reaccionar con cualquiera de los dos compuestos carbonílicos (**A** o **B**). Una reacción que forma cuatro productos claramente no es una reacción de utilidad sintética.



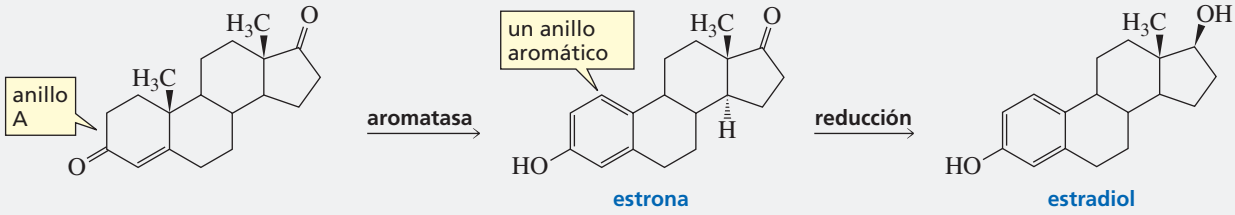
Si uno de los compuestos carbonílicos no posee hidrógenos α, entonces, el compuesto con hidrógenos α se adiciona lentamente a una disolución básica del compuesto que carece de hidrógenos α.

Se puede obtener un solo producto de una adición aldólica cruzada, si uno de los aldehídos no posee hidrógenos α, y por lo tanto, no puede formar el ion enolato. Esto reduce los posibles productos de cuatro a dos. Además, si el aldehído con hidrógenos α se agrega lentamente a una disolución del aldehído que carece de hidrógenos α y el ion hidróxido, se minimizará la posibilidad de que el aldehído con hidrógenos α, después de formar el ion enolato, reaccione con otra molécula del mismo compuesto carbonílico; por lo que los posibles productos serán esencialmente uno. El producto de adición aldólica que se forma en esta reacción pierde el agua tan pronto como se forma, porque el nuevo doble enlace que se forma no solo está conjugado con el grupo carbonilo, sino también con el anillo bencénico (hay que recordar que cuanto más estable sea el alqueno más rápido se forma).

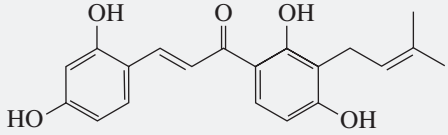


Cáncer de mama e inhibidores de la aromatasa

Las estadísticas actuales muestran que una de cada ocho mujeres desarrollan cáncer de mama. Los hombres también pueden presentar cáncer de mama pero es 100 veces menos probable que en las mujeres. Existen varios tipos de tumores que ocasionan el cáncer de mama, algunos de ellos están vinculados a los estrógenos. Un tumor dependiente de estrógenos posee receptores que se unen al estrógeno. Sin estrógeno, el tumor no puede crecer.



El anillo A (el anillo de la izquierda) de las hormonas de estrógeno (estrona y estradiol) es un fenol aromático (Sección 3.14). Una de las últimas etapas en la biosíntesis de las hormonas de estrógeno a partir del colesterol está catalizada por una enzima llamada aromatasa. La aromatasa cataliza la reacción que hace que el anillo A se convierta en aromático. Por lo tanto, un enfoque utilizado en el tratamiento del cáncer de mama es administrar fármacos que inhiban la aromatasa. Si se inhibe la aromatasa, las hormonas de estrógeno no podrán ser sintetizadas, pero la biosíntesis de otras hormonas importantes del colesterol no se verán afectadas. En el mercado existen varios tipos de inhibidores de la aromatasa, los científicos continúan buscando los más potentes. Se han aislado quince diferentes inhibidores de la aromatasa de las hojas de la morera del papel, una de ellas es la morachalcona A (véase la foto de inicio del capítulo).



morachalcona A

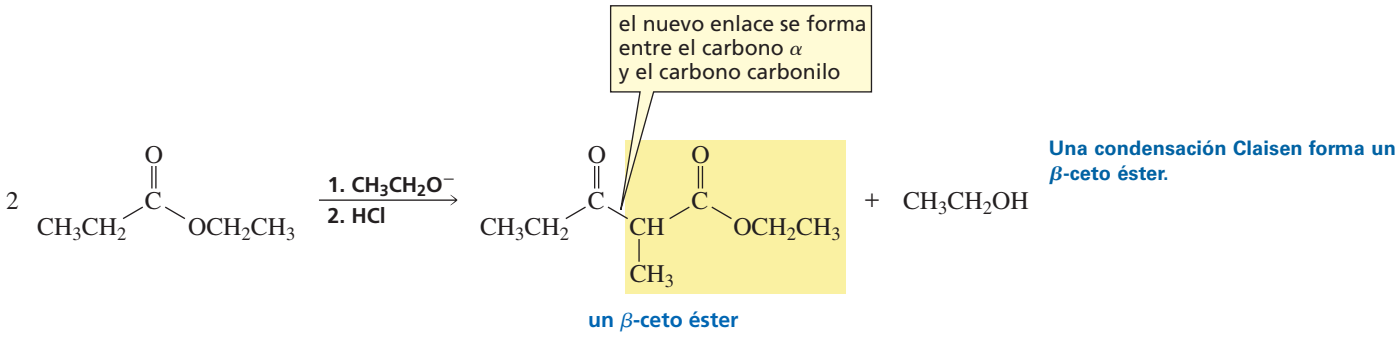
PROBLEMA 16

¿Qué dos compuestos carbonílicos se requieren para la síntesis de la morachalcona A (el inhibidor de la aromatasa visto en el cuadro anterior).

13.8 LA CONDENSACIÓN CLAISEN FORMA UN β-CETO ÉSTER

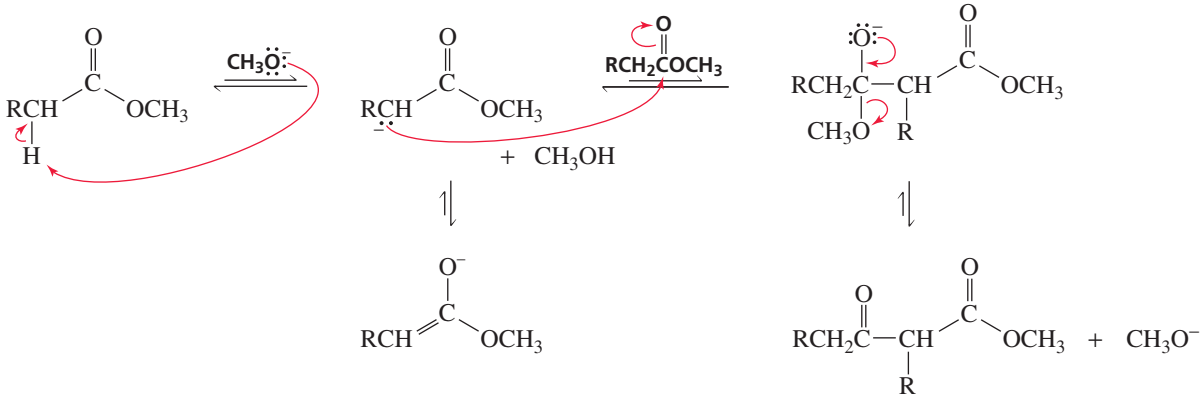
Cuando dos moléculas de un éster experimentan una reacción de condensación, la reacción se llama **condensación Claisen**. El producto de una condensación es un **β-ceto éster**.

En una condensación Claisen, como en la adición aldólica, una molécula de un compuesto carbonílico es el nucleófilo y una segunda molécula es el electrófilo. Y, como en una adición aldólica, el nuevo enlace C—C conecta el carbono α de una molécula con el carbono que era el carbono carbonilo de otra molécula. En la condensación Claisen el alcohol es la molécula pequeña que es eliminada.



Una condensación Claisen forma un *β*-ceto éster.

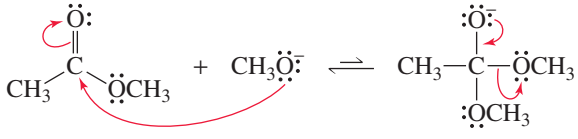
MECANISMO DE LA CONDENSACIÓN CLAISEN



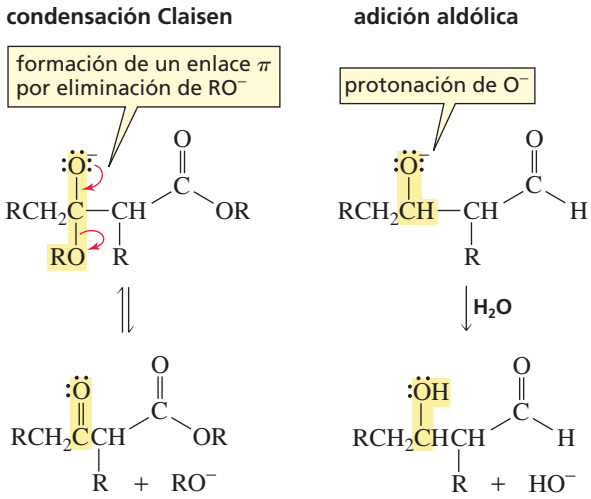
- Una base arranca un protón del carbono α, creando un ion enolato. La base empleada se corresponde con el grupo saliente del éster.
- El ion enolato ataca el carbono carbonilo de una segunda molécula de éster, formando un intermedio tetraédrico.
- El enlace π carbono-oxígeno se reestructura, eliminando el ion alcóxido.

Así, como la reacción de los ésteres con otros nucleófilos, la condensación Claisen es una reacción de sustitución nucleófila de acilo (Sección 11.5).

La base utilizada para arrancar el protón del carbono α en una condensación Claisen debería ser la misma que el grupo saliente del éster, así el reactivo no cambiará si la base se adiciona al grupo carbonilo.

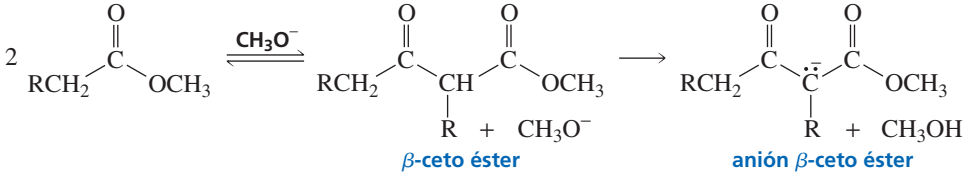


Obsérvese que, después de la adición nucleófila, las reacciones de condensación Claisen y la adición aldólica difieren. En la condensación Claisen, el oxígeno cargado negativamente restructura el enlace π carbono–oxígeno y elimina el grupo $^{-}$OR. En la adición aldólica, el oxígeno cargado negativamente obtiene un protón del disolvente.



La última etapa de la condensación Claisen es diferente respecto a la última etapa de la adición aldólica, porque el carbono enlazado al oxígeno cargado negativamente en un éster está también unido a un grupo que puede ser eliminado, mientras que el carbono unido al oxígeno cargado negativamente en un aldehído o cetona no está unido a este grupo. Así, la condensación Claisen es una reacción de sustitución nucleófila de acilo, mientras que la adición aldólica es una reacción de adición nucleófila.

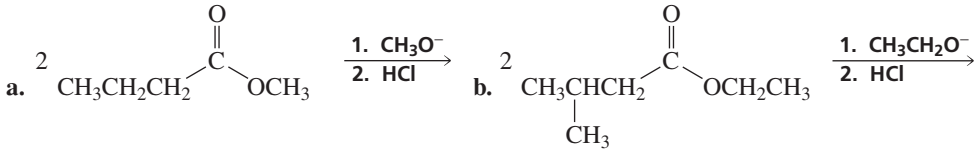
La condensación Claisen es reversible y favorece al reactivo, dado que este es más estable que el producto (un β-ceto éster). Sin embargo, la reacción de condensación puede llevarse hasta su finalización, si se elimina un protón del β–ceto éster (principio de Le Châtelier; Sección 5.5). Un protón se elimina fácilmente del carbono α central del β–ceto éster si está rodeado por dos grupos carbonilo, haciendo que su hidrógeno α sea mucho más ácido que el hidrógeno α del éster.



Consecuentemente, una condensación Claisen exitosa requiere un éster con dos hidrógenos α. Cuando la reacción ha finalizado, la adición de ácido a la mezcla de reacción protona nuevamente el anión del β–ceto éster y protona el ion alcóxido; de esta forma, la reacción inversa no puede ocurrir.

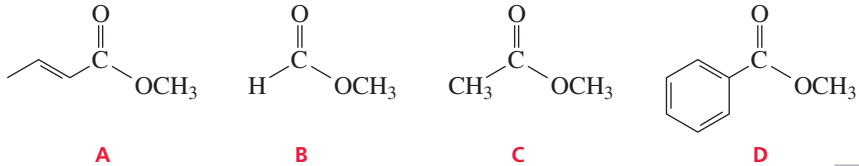
PROBLEMA 17♦

Dibuje los productos de las siguientes reacciones:



PROBLEMA 18♦

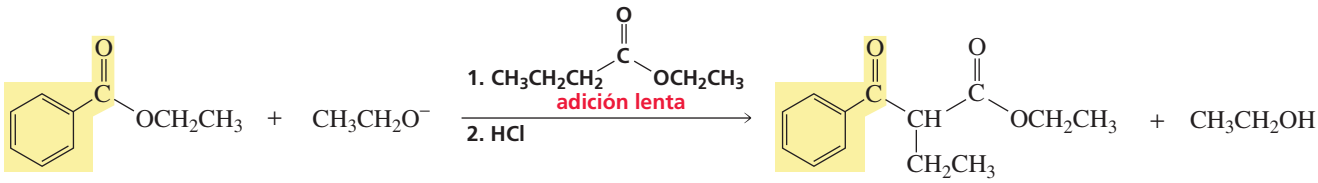
¿Cuál (es) de los siguientes ésteres no puede experimentar una condensación Claisen?



La condensación Claisen cruzada

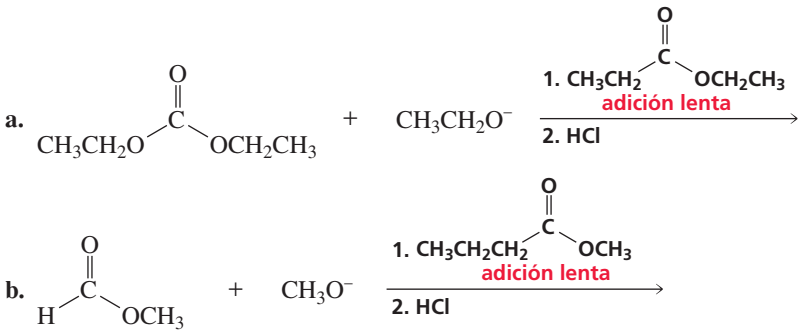
La condensación Claisen cruzada es una reacción de condensación entre dos ésteres diferentes. Como en una adición aldólica cruzada, la condensación Claisen cruzada es una reacción de utilidad solo si se realiza en condiciones que favorezcan la formación de un producto principal. De otra forma, la reacción generará una mezcla de productos que son difíciles de separar.

En una condensación Claisen cruzada, se formará un solo producto si uno de los ésteres no tiene hidrógenos α (y, por lo tanto, no puede formar un ion enolato) y si el éster con hidrógenos α se añade lentamente a la disolución del éster sin hidrógenos α y el ion alcóxido.



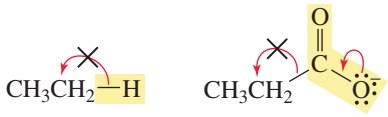
PROBLEMA 19

Dibuje el producto de cada una de las siguientes reacciones:



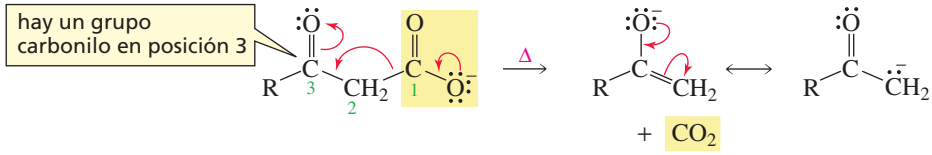
13.9 EL CO_2 SE PUEDE ELIMINAR DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS CON UN GRUPO CARBONILO EN LA POSICIÓN 3

Los iones carboxilato no pierden CO_2, por la misma razón que los alcanos como el etano no pierden un protón, el grupo saliente sería un carbanión. Los carbaniones son bases muy fuertes, lo que los convierte en malos grupos salientes.



Sin embargo, si el grupo CO_2 está unido a un carbono contiguo a un carbono carbonilo, el CO_2 puede eliminarse porque los electrones que quedan se pueden deslocalizar sobre el oxígeno del carbonilo. Consecuentemente, los iones carboxilato con un grupo carbonilo en la posición 3 pierden CO_2 cuando se calientan. La pérdida de CO_2 de una molécula se denomina **descarboxilación**.

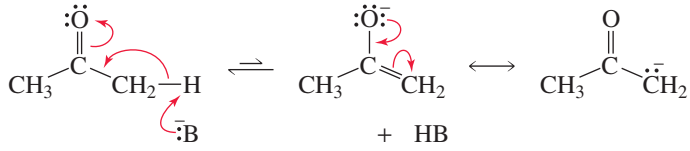
eliminación del CO_2 de un carbono α



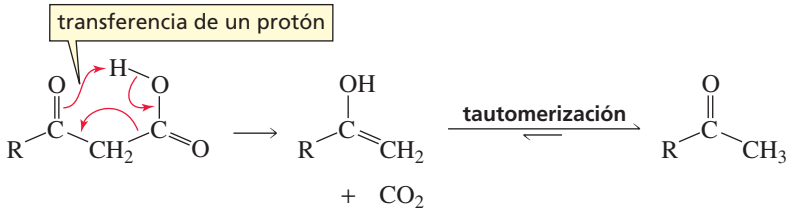
Un ácido carboxílico con un grupo carbonilo en la posición 3 se descarboxila al calentarse.

Obsérvese la similitud entre eliminar CO_2 de un carbono α y eliminar un protón de un carbono α. En ambas reacciones, cuando se elimina el sustituyente (CO_2 en un caso y H^+ en otro), los electrones que quedan se deslocalizan sobre un oxígeno.

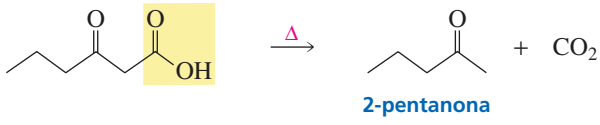
eliminación de un protón de un carbono α



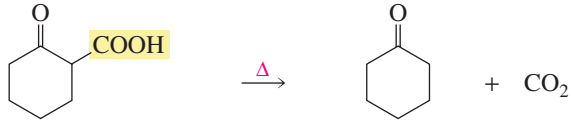
La descarboxilación es incluso más sencilla en medio ácido, porque la reacción se cataliza por la transferencia de un protón de un grupo carboxilo al oxígeno carbonilo. El enol que se forma se tautomeriza de inmediato a una cetona.



En resumen, los ácidos carboxílicos con un grupo carbonilo en la posición 3 pierden CO_2 cuando son calentados.



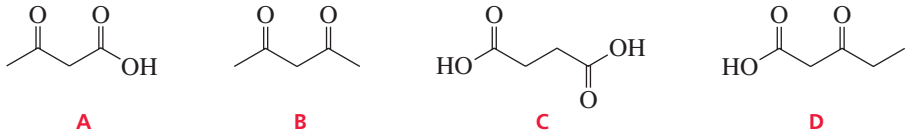
2-pentanona



ciclohexanona

PROBLEMA 20♦

¿De cuál de los siguientes compuestos se esperaría que se descarboxile al calentarse?



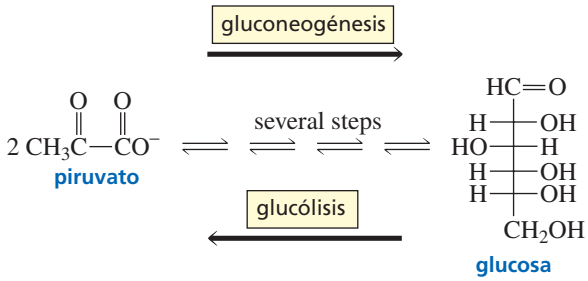
A B C D

13.10 REACCIONES EN EL CARBONO α EN LAS CÉLULAS

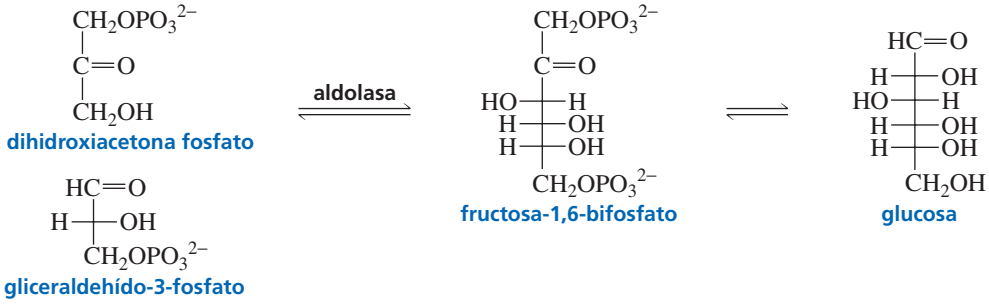
Muchas reacciones que ocurren en las células son reacciones en el carbono α (el tipo de reacciones que se estudian en este capítulo). Ahora se verán algunos ejemplos.

Una adición aldólica biológica

La glucosa, el azúcar más abundante en la naturaleza, se sintetiza en las células a partir de dos moléculas de piruvato. La serie de reacciones que convierte dos moléculas de piruvato en glucosa se denomina **gluconeogénesis** (Sección 19.11). El proceso inverso (la ruptura de la molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato) se denomina **glucólisis** (Sección 19.5).



Como la glucosa tiene doble número de carbonos que el piruvato, no debe sorprender que una de las etapas en la biosíntesis de la glucosa sea una adición aldólica. Una enzima llamada aldolasa cataliza la adición aldólica entre la dihidroxiacetona fosfato y el gliceraldehído-3-fosfato. El producto es la fructosa-1,6-bifosfato, que posteriormente se convierte en glucosa.

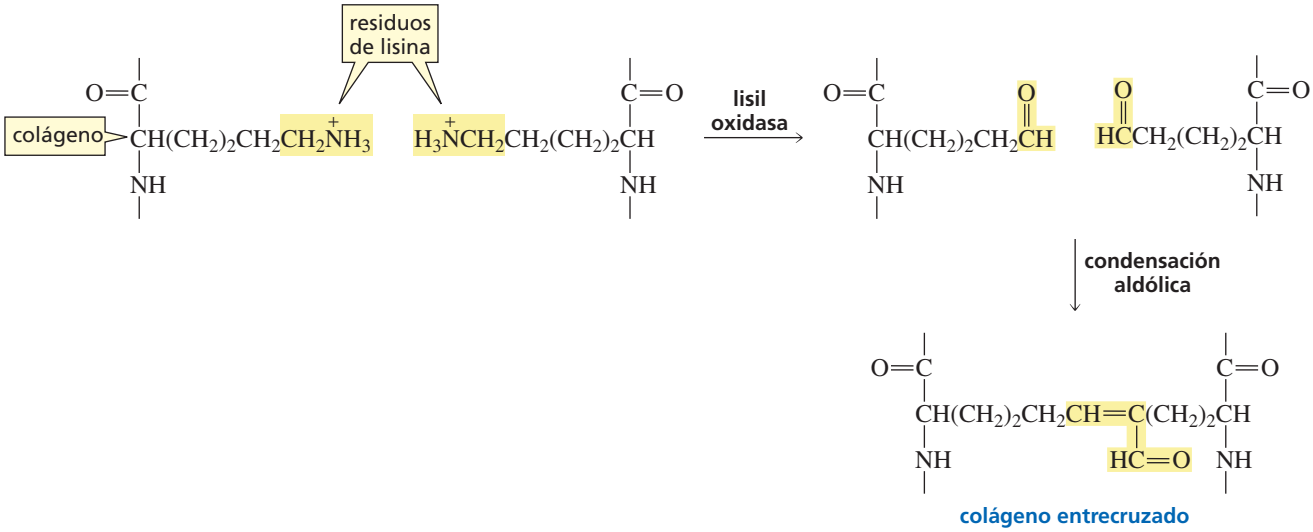


PROBLEMA 21

Proponga un mecanismo para la formación de la fructosa-1,6-bifosfato a partir de dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído-3-fosfato, utilizando el ion hidróxido como catalizador.

Una condensación aldólica biológica

El colágeno es la proteína más abundante en mamíferos, significando aproximadamente un cuarto de las proteínas totales. Es el principal componente fibroso de huesos, dientes, piel, cartílagos y tendones. Las moléculas individuales de colágeno (llamadas tropocolágeno) se pueden aislar de los tejidos de animales jóvenes. Cuando el animal envejece, las moléculas individuales de colágeno se entrecruzan, lo cual explica que la carne de los animales viejos sea más dura que la carne de los animales jóvenes. El entrecruzamiento del colágeno es un ejemplo de una condensación aldólica.

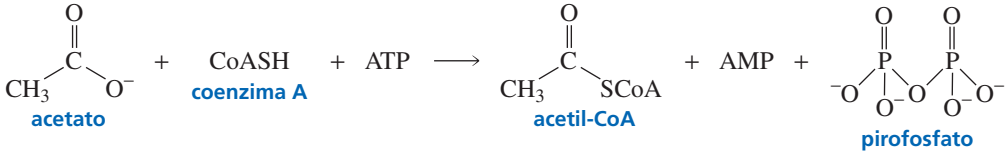


Antes de entrecruzarse las moléculas de colágeno, los grupos amino primarios de los residuos de lisina del colágeno deben convertirse en grupos aldehído (la lisina es un aminoácido, Sección 17.1). La enzima que cataliza esta reacción se llama lisil oxidasa. La proteína se entrecruza mediante una condensación aldólica entre los dos grupos aldehído.

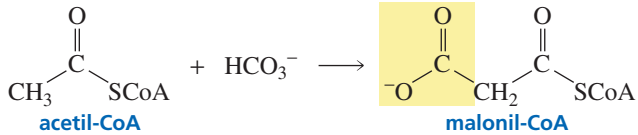
Una condensación Claisen biológica

Los ácidos grasos presentes en la naturaleza son ácidos carboxílicos largos, sin ramificaciones que contienen un número par de carbonos (Sección 20.1), porque son sintetizados a partir de acetato, un compuesto de dos carbonos.

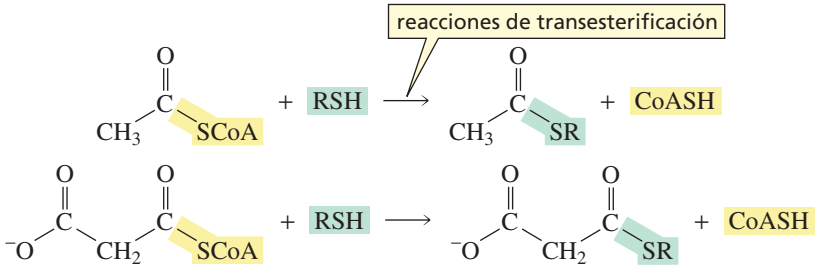
En la Sección 11.6. se ha visto que los ácidos carboxílicos se pueden activar en las células convirtiendose en tioésteres de la coenzima A.



Uno de los reactivos necesarios para la síntesis de ácidos grasos es la malonil-CoA, que se obtiene por carboxilación de la acetil-CoA (Sección 18.10).

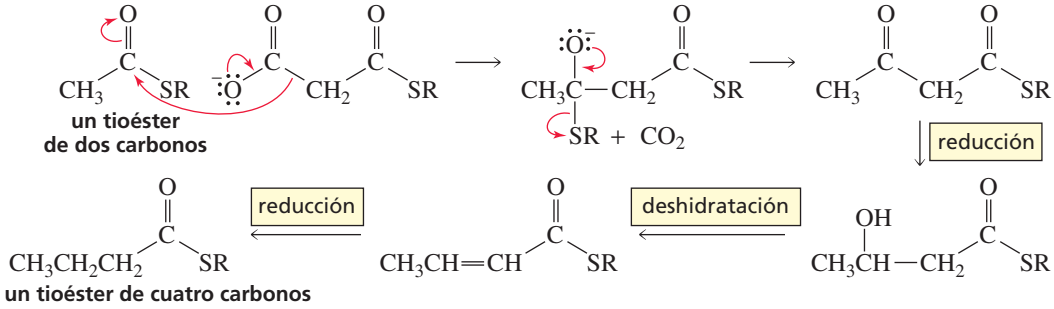


Previo a la síntesis de ácidos grasos, los grupos acilo de la acetil-CoA y la malonil-CoA se transfieren a otros tioles por medio de una reacción de transesterificación.



Una molécula de un acetil tioéster y una molécula de un malonil tioéster son los reactivos para la primera etapa de la biosíntesis de un ácido graso.

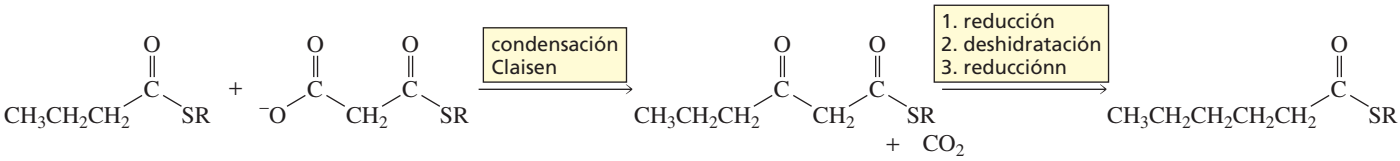
ETAPAS EN LA BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS



- La primera etapa es una condensación Claisen. El nucleófilo necesario para una condensación Claisen se obtiene eliminando el CO_2 (mejor que un protón) del carbono α del malonil tioéster. Hay que recordar que un ácido carboxílico con un grupo en la posición 3 es fácilmente descarboxilado (Sección 13.8). La pérdida de CO_2 hace también que la reacción se lleve hasta su completa finalización.

- El producto de la reacción de condensación sufre una reducción, una deshidratación y una segunda reducción para formar un tioéster de cuatro carbonos. (Una cetona es más fácil de reducir que un éster; Sección 12.7). Cada reacción es catalizada por una enzima diferente.

El tioéster de cuatro carbonos y otra molécula de tioéster de malonilo son los reactivos para una segunda etapa de la biosíntesis.



- Nuevamente, el producto de la condensación Claisen sufre una reducción, una deshidratación y una segunda reducción (esta vez para formar un tioéster de seis carbonos).
- La secuencia de reacciones se repite, y cada vez se añaden dos carbonos más a la cadena.

PROBLEMA 22♦

El ácido palmítico es un ácido graso saturado de 16 carbonos de cadena lineal. ¿Cuántos moles de malonil-CoA se requieren para la síntesis de un mol de ácido palmítico?

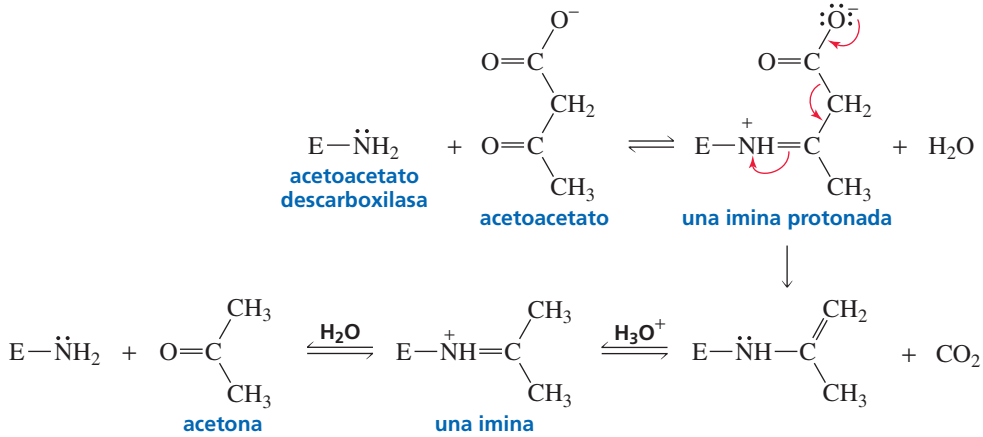
PROBLEMA 23♦

a. Si la biosíntesis del ácido palmítico se realiza con CD_3COSR y un éster de malonilo sin deuterar, ¿cuántos átomos de deuterio se incorporarían en el ácido palmítico?

b. Si la biosíntesis del ácido palmítico se realiza con $^-OOCCD_2COSR$ y un éster de acetilo no deuterado, ¿cuántos átomos de deuterio se incorporarían en el ácido palmítico?

Una descarboxilación biológica

Un ejemplo de reacción de descarboxilación que ocurre en las células es la descarboxilación del acetoacetato.



- Un grupo amino de la acetoacetato descarboxilasa, la enzima que cataliza la reacción, forma una imina con el acetoacetato.
- El nitrógeno cargado positivamente acepta rápidamente los pares de electrones que quedan cuando el sustrato pierde CO_2.
- La descarboxilación, seguida por una protonación del grupo CH_2, forma una imina.
- La hidrólisis de la imina produce el producto descarboxilado (acetona) y regenera la enzima (Sección 12.8).

La cetosis es una condición patológica que puede ocurrir en personas con diabetes, el cuerpo produce más acetoacetato del que puede metabolizar. El exceso de acetoacetato se descarboxila, y la cetosis se puede reconocer por el olor a acetona en el aliento de la persona.

13.11 RESUMEN DE LAS REACCIONES DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS

Se ha visto que las familias de los compuestos orgánicos se pueden clasificar en cuatro grupos y que todos los miembros de un mismo grupo reaccionan de forma similar. Ahora que se ha finalizado el estudio de las familias del grupo IV, se puede repasar este grupo.

Ambas familias en el grupo IV poseen grupos carbonilos, y dado que el carbono carbonilo es un *electrófilo*, ambas familias en este grupo reaccionan con *nucleófilos*.

- La primera familia (ácidos carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos) posee un grupo unido a un carbono carbonilo que puede ser reemplazado por otro grupo. Por lo tanto, esta familia experimenta una sustitución nucleófila de acilo.
- La segunda familia (aldehídos y cetonas) no posee un grupo unido al carbono carbonilo que pueda ser remplazado por otro grupo. Por lo tanto, esta familia experimenta reacciones de adición nucleófila con nucleófilos fuertemente básicos tales como R^- o H^-. Si el átomo del nucleófilo que realiza el ataque es un oxígeno o un nitrógeno, y existe suficiente ácido en la disolución para protonar el grupo OH del compuesto tetraédrico formado por la reacción de adición nucleófila, se elimina entonces el agua del producto de adición
- Los aldehídos, cetonas y ésteres poseen un hidrógeno sobre el carbono α que puede ser eliminado por una base. Al eliminar el hidrógeno de un carbono α, se crea un ion enolato que puede reaccionar con electrófilos.

I

R—CH=CH—R
un alqueno

R—C≡C—R
un alquino

R—CH=CH—CH=CH—R
un dieno

Estos son nucleófilos.

Experimentan reacciones de adición electrófila.

II

El benceno es un nucleófilo.

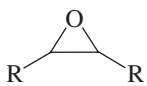
Experimenta reacciones de sustitución electrófila aromática.

III

R—X (X = F, Cl, Br, I)
un halogenuro de alquilo

R—OH
un alcohol

R—OR
un éter

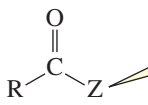


un epóxido

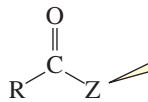
Estos son electrófilos.

Experimentan reacciones de sustitución y/o eliminación.

IV



Z = un átomo más electronegativo que el C



Z = C o H

Estos son electrófilos.

Experimentan reacciones de sustitución nucleófila de acilo o reacciones de adición nucleófila.

Al eliminar un hidrógeno de un carbono α se forma un nucleófilo que puede reaccionar con electrófilos.

CONCEPTOS A RECORDAR

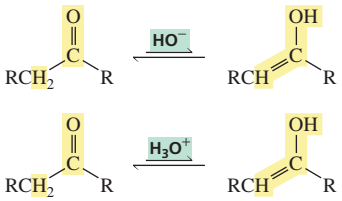
- Un hidrógeno unido a un carbono α de un aldehído, cetona, o ester es suficientemente ácido para ser arrancado por una base fuerte.
- Los aldehídos y cetonas (pK_a ~16 a 20) son más ácidos que los ésteres. Un hidrógeno unido a un carbono α y rodeado por dos grupos carbonilos es incluso más ácido (pK_a ~9 a 11).
- La **interconversión ceto-enólica** puede ser catalizada por ácidos o bases. Generalmente, el **tautómero ceto** es más estable.
- En una **adición aldólica**, el ion enolato de un aldehído o cetona reacciona con el carbono carbonilo de una segunda molécula de aldehído o cetona, formando un β-hidroxialdehído o una β-hidroxicetona. El nuevo

enlace C—C se forma entre el carbono α de una molécula y el carbono que anteriormente era el carbono carbonilo de la otra molécula.

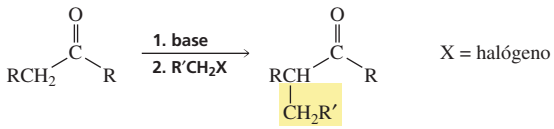
- El producto de una adición aldólica se puede deshidratar en medio ácido o básico para formar un producto de **condensación aldólica**.
- En una **condensación Claisen**, el ion enolato de un éster reacciona con una segunda molécula de éster, eliminando un grupo ^{-}OR para formar un β-cetoéster.
- Los ácidos carboxílicos con un grupo carbonilo en la posición 3 se pueden **descarboxilar** por calentamiento.

RESUMEN DE REACCIONES

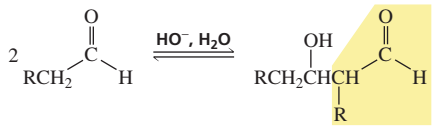
1. Interconversión ceto-enólica (Sección 13.3). Los mecanismos se muestran en la página 465.



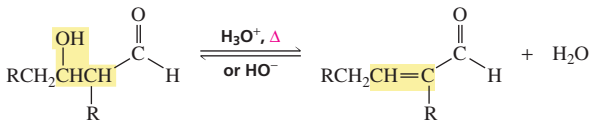
2. Alquilación del carbono α de compuestos carbonílicos (Sección 13.4). El mecanismo se muestra en la página 467.



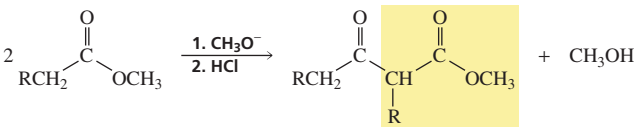
3. Adición aldólica de dos aldehídos, dos cetonas o un aldehído y una cetona (Sección 13.5). El mecanismo se muestra en la página 469.



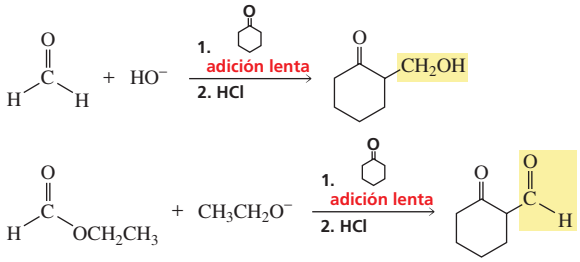
4. Una condensación aldólica es un adición aldólica seguida de la deshidratación catalizada por ácido o base (Sección 13.6). El mecanismo para la deshidratación con catálisis básica, se muestra en la página 470.



5. Condensación Claisen de dós ésteres (Sección 13.8). El mecanismo se muestra en la página 473.



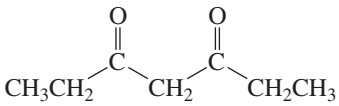
6. Reacciones de adición y condensación cruzadas cuando uno de los compuestos carbonílicos no posee ningún hidrógeno α (Secciones 13.7 y 13.8).

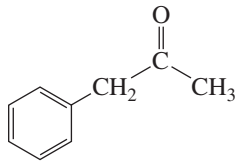


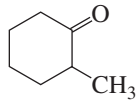
7. Descarboxilación de ácidos 3-oxocarboxílicos (Sección 13.9). El mecanismo se muestra en la página 475.

PROBLEMAS

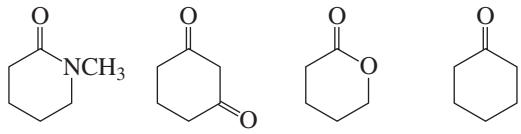
24. Dibuje el tautómero enol para cada uno de los siguientes compuestos. Si el compuesto tiene más de un tautómero enol, indique cuál es el más estable.

a. 

b. 

c. 

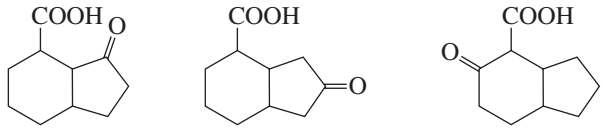
25. Ordene los siguientes compuestos del ácido más fuerte al ácido más débil.



26. Explique por qué el hidrógeno α de una amida *N*,*N*-disustituida es menos ácido ($pK_a = 30$) que el hidrógeno α de un éster ($pK_a = 25$).

27. Explique por qué el valor de pK_a de un hidrógeno unido al carbono sp^3 del propeno es mayor ($pK_a = 42$) que cualquiera de los carbonos ácidos listados en la Tabla 13.1, pero es menor que el valor de pK_a de un alcano ($pK_a > 60$).

28. ¿Cuál de los siguientes compuestos se descarboxila al calentarlo?

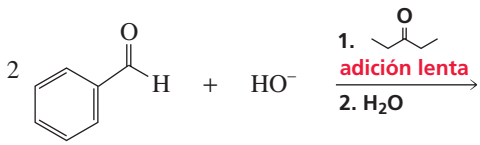


29. ¿Qué aldehído o cetona se obtendría cuando cada uno de los siguientes compuestos se calienta en medio básico?

a. 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona **b.** 2,4-dicilohexil-3-hidroxibutanal

30. Dibuje las estructuras de los cuatro β-ceto ésteres que se obtendrían al reaccionar acetato de metilo y propanoato de metilo en una disolución de $NaOCH_3$ en metanol.

31. ¿Cuál es el producto de la siguiente reacción?



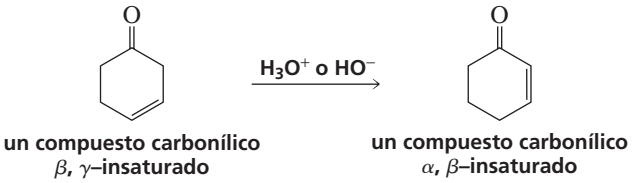
32. El ácido araquídico es un ácido graso saturado de 20 carbonos. ¿Cuántos moles de malonil-CoA se requieren para la síntesis de un mol de ácido araquídico?

33. **a.** Si la biosíntesis del ácido araquídico se desarrollara con CD_3COSR y un tioéster de malonilo no deuterado, ¿cuántos átomos de deuterio estarían incorporados en el ácido araquídico?

b. Si la biosíntesis del ácido araquídico se desarrollara con $^-OOCCD_2COSR$ y un tioéster de acetilo no deuterado, ¿cuántos átomos de deuterio estarían incorporados en el ácido araquídico?

34. Utilizando la ciclopentanona como reactivo, muestre el producto de:
a. una interconversión ceto-enólica con catálisis ácida. **b.** una adición aldólica. **c.** una condensación aldólica.

35. Un compuesto carbonílico β,γ-insaturado se reordena a un compuesto conjugado α,β-insaturado más estable, tanto en la presencia de un ácido como de una base.
a. Proponga un mecanismo para la trasposición con catálisis básica.
b. Proponga un mecanismo para la trasposición con catálisis ácida.



36. Dibuje las estructura de los cuatro β-hidroxialdehídos que se obtendrían de la reacción de butanal y pentanal en medio básico.

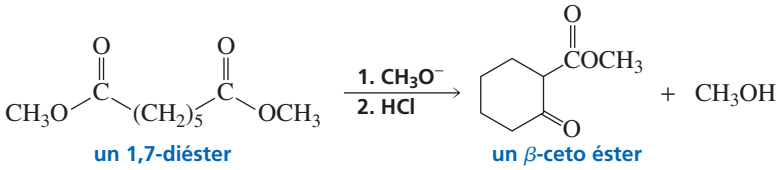
37. Explique por qué se forma una mezcla racémica cuando la (*R*)-4-metil-3-hexanona se disuelve en una disolución acuosa ácida o básica.

38. Ponga un ejemplo de cetona distinta a la del problema 37 que podría experimentar una racemización catalizada por ácido o por base.

39. Tanto la 2,6-heptanodiona y la 2,8-heptanodiona forman un producto con un anillo de seis miembros cuando son tratadas con hidróxido de sodio. Dibuje las estructuras de los productos con anillos de seis miembros.

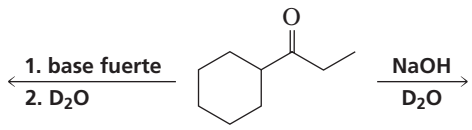
40. ¿Cuál es el producto de la reacción de la 2,7-octadiona y una disolución acuosa de hidróxido de sodio?

41. Dibuje el mecanismo de la siguiente reacción:

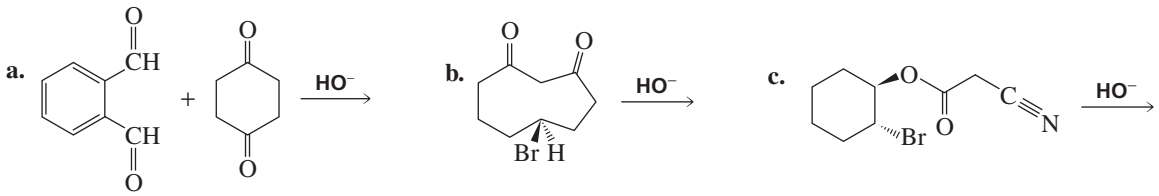


42. ¿Qué producto se forma cuando un 1,6−diéster en lugar de un 1,7−diéster experimenta la reacción anterior?

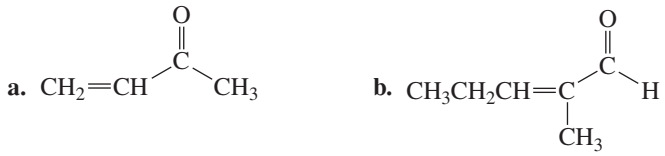
43. Dibuje los productos de las siguientes reacciones:



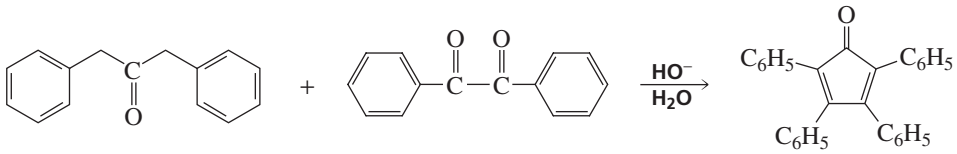
44. Dibuje los productos de las siguientes reacciones:



45. Describa cómo se pueden sintetizar los siguientes productos utilizando reactivos que no contienen más de tres carbonos.



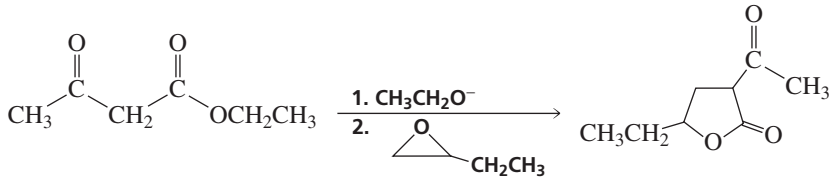
46. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción



47. ¿Qué requerirá una mayor temperatura: la descarboxilación de un ácido β-dicarboxílico o la descarboxilación de un β-cetoácido?

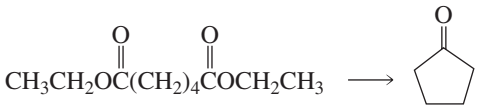
48. ¿Cuando se realiza la descarboxilación enzimática del acetoacetato en $H_2{}^{18}O$, toda la acetona que se forma contiene ^{18}O. ¿Qué información aporta este dato sobre el mecanismo de reacción?

49. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

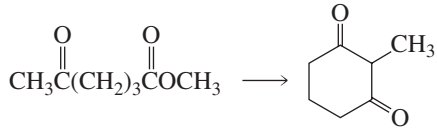


50. Muestre cómo los siguientes compuestos se podrían sintetizar a partir de los materiales de partida dados:

a.

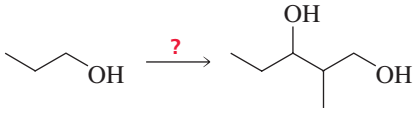


b.

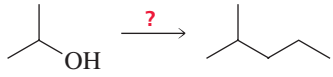


51. Muestre cómo los siguientes compuestos se podrían sintetizar. El único compuesto que contiene carbono que está disponible en cada síntesis es el que se muestra.

a.



b.



52. **a.** Dibuje el tautómero enol de la 2,4-pentanodiona.

b. La mayoría de las cetonas forman menos del 1 % de enol en disolución acuosa. Explique por qué el tautómero enol de la 2,4-pentanodiona es mucho más abundante (15 %).

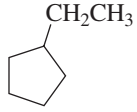
14 Radicales

El mundo necesita una fuente de energía renovable, no contaminante y económicamente accesible (véase página 486).

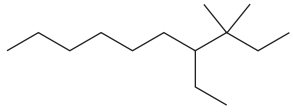
Los alcanos están presentes tanto en la Tierra como en otros planetas. Las atmósferas de Júpiter, Saturno, Urano y Neptuno contienen grandes cantidades de metano (CH_4), el alcano más pequeño, que es un gas inoloro e inflamable. El color azul de Urano y Neptuno es debido al metano de sus atmósferas. En la Tierra los alcanos se encuentran en el gas natural y el petróleo, los cuales se formaron por la descomposición de plantas y animales enterrados por largos periodos de tiempo en la corteza terrestre con escasez de oxígeno. Por ello el gas natural y el petróleo se conocen como combustibles fósiles.

Se ha visto que hay tres clases de hidrocarburos: los *alcanos*, que solo tienen enlaces simples carbono-carbono; los *alquenos*, que tienen enlaces dobles carbono-carbono; y los *alquinos*, que tienen triples enlaces carbono-carbono. Como los **alcanos** no contienen enlaces dobles ni triples, se les ha denominado **hidrocarburos saturados**, lo que significa que se han saturado con hidrógeno. A continuación se muestran unos ejemplos.

$CH_3CH_2CH_2CH_3$
butano



etilciclopentano

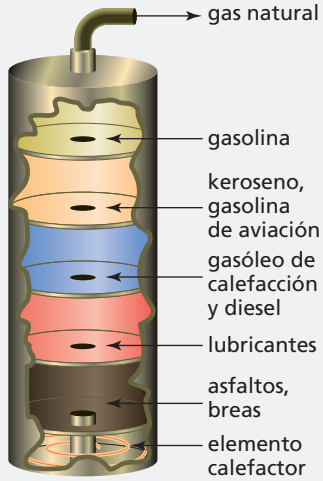

4-etil-3,3-dimetildecano

14.1 LOS ALCANOS SON COMPUESTOS POCO REACTIVOS

Se ha visto que los dobles y triples enlaces carbono-carbono de los alquenos y alquinos se componen de un fuerte enlace σ y un enlace π que es más débil; debido a la relativa debilidad del enlace π, los alquenos y alquinos experimentan reacciones de adición electrófila (Secciones 6.0 y 6.13).

Los *alcanos* solo poseen enlaces σ fuertes. Además, los electrones en los enlaces σ, C—C y C—H se comparten de forma igualitaria o casi igualitaria por los átomos enlazantes, así que ninguno de los átomos en un alcano posee tipo alguno de carga que sea significativa. Esto significa que los alcanos tampoco son nucleófilos ni electrófilos, por lo que tampoco atraerán nucleófilos ni electrófilos. Los alcanos, por lo tanto, son compuestos relativamente poco reactivos. Esta falta de reacción de los alcanos llevó a los primeros químicos orgánicos a llamarlos «*parafinas*», de las palabras en latin: *parum affinis*, que significan «poca afinidad» (por otros compuestos).

Gas natural y petróleo



Aproximadamente el 75 % del gas natural es metano. El restante 25 % se compone de otros alcanos pequeños como etano, propano y butano. En la década de 1950, el gas natural reemplazó al carbón como principal fuente de energía para el calentamiento doméstico e industrial en muchas partes de los Estados Unidos.

El petróleo es una compleja mezcla de alcanos y cicloalcanos que se pueden separar en fracciones mediante destilación. El gas natural es la fracción de puntos de ebullición más bajos (hidrocarburos de menos de 5 carbonos). La fracción de puntos de ebullición moderadamente altos (hidrocarburos que poseen de 5 a 11 carbonos) es la gasolina; la siguiente fracción (de 9 a 16 carbonos) incluye el keroseno y el combustible de avión. La fracción con 15 a 25 carbonos se utiliza como gasóleo de calefacción y diésel, y la fracción con el mayor punto de ebullición se utiliza como lubricantes y grasas. Al final de la destilación, queda un residuo no volátil llamado asfalto o alquitrán.

La fracción de 5 a 11 carbonos que se utiliza para gasolina es de hecho un combustible pobre para motores de combustión interna. Para aumentar el prestaciones de la gasolina, se requiere un proceso conocido como craqueo catalítico. El craqueo catalítico convierte las cadenas de hidrocarburos lineales, que son malos combustibles, en hidrocarburos de cadena ramificada, que son mejores combustibles (Sección 3.2). Originalmente el craqueo (también llamado pirolisis) requería calentar la gasolina a muy altas temperaturas con la finalidad de obtener hidrocarburos con tres o cinco carbonos. Los métodos modernos de craqueo utilizan catalizadores para alcanzar la misma meta a temperaturas mucho más bajas.

Combustibles fósiles: una fuente de energía problemática

Las sociedades modernas se enfrentan a tres problemas principales como consecuencia de la dependencia de los combustibles fósiles como fuentes de energía. Primero, estos combustibles son recursos no renovables y el abastecimiento mundial está en constante disminución. Segundo, un grupo de países de Oriente Medio y América del Sur controlan la mayor parte del abastecimiento mundial de petróleo. Estos países han formado una agrupación llamada Organización de Países Exportadores de Petróleo (OPEP) que controla tanto el abastecimiento como el precio del crudo de petróleo. La inestabilidad política en cualquiera de los países miembros de la OPEP puede afectar seriamente el abastecimiento mundial de petróleo.

Tercero, la quema de combustibles fósiles (particularmente carbón) aumenta la concentración de CO_2 en la atmósfera; la combustión de carbón aumenta la concentración atmosférica de SO_2. Los científicos han determinado experimentalmente que el SO_2 causa la «lluvia ácida», una amenaza para las plantas, y por lo tanto, para los alimentos y suministro de oxígeno (ver página 40 y Sección 2.2).

La concentración de CO_2 atmosférico en Mauna Loa, Hawaii, ha sido medida periódicamente desde 1958. La concentración de CO_2 se ha incrementado un 25 % desde que se tomaron las primeras mediciones, haciendo a los científicos predecir un aumento en la temperatura de la tierra como resultado de absorción infrarroja por el CO_2 (efecto invernadero). Un aumento constante en la temperatura de la tierra tendría consecuencias devastadoras, incluyendo la formación de nuevos desiertos, pérdidas masivas de cosechas y derretimiento de los glaciares con el consecuente aumento del nivel del mar. Claramente, lo que se necesita es un fuente de energía renovable, no política, no contaminante y económicamente accesible.

14.2 CLORACIÓN Y BROMACIÓN DE ALCANOS

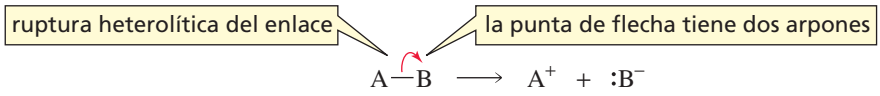
Los alcanos reaccionan con cloro (Cl_2) o bromo (Br_2), para formar cloruros de alquilo o bromuros de alquilo. Estas **reacciones de halogenación** solo tienen lugar a altas temperaturas o en la presencia de luz (la irradiación con luz se simboliza como *hν*).

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow[\text{or } h\nu]{\Delta} \underset{\text{clorometano}}{CH_3Cl} + HCl$$

$$CH_3CH_3 + Br_2 \xrightarrow[\text{or } h\nu]{\Delta} \underset{\text{bromoetano}}{CH_3CH_2Br} + HBr$$

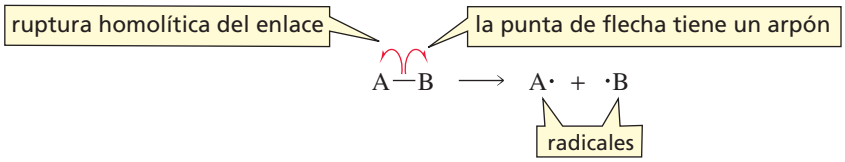
Las reactividades relativas de los halógenos con un alcano son: $F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$. El F_2 es tan reactivo que reacciona de forma explosiva con los alcanos, y el I_2 es tan poco reactivo que la halogenación no se produce. Por lo tanto, las reacciones de halogenación con Cl_2 o Br_2 son las únicas reacciones productivas que experimentan los alcanos.

Cuando un enlace se rompe, dejando los dos electrones de enlace en uno de los átomos, se denomina **ruptura heterolítica del enlace** o **heterólisis**.



Una punta de flecha con dos arpones representa el movimiento de dos electrones.

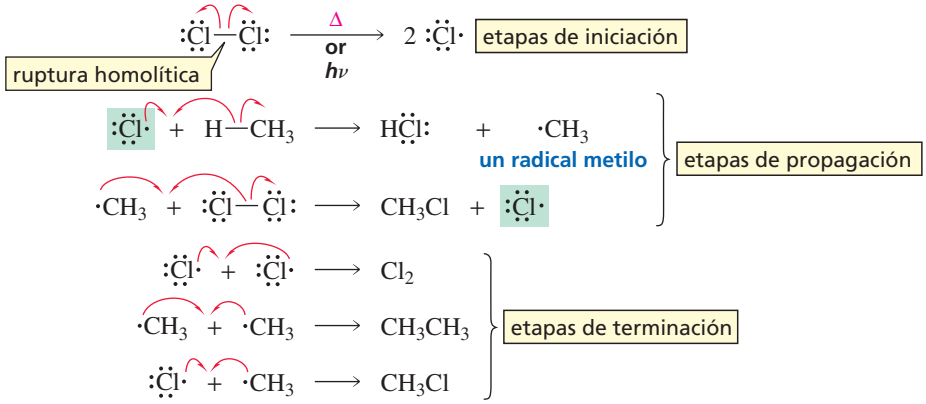
Cuando un enlace, se rompe de manera que cada uno de los átomos retiene uno de los electrones del enlace, se denomina **ruptura homolítica del enlace** u **homólisis**. La homólisis da lugar a la formación de radicales. Un **radical** (a menudo llamado **radical libre**) es una especie que contiene un átomo con un electrón desapareado. Un radical es altamente reactivo porque le basta adquirir un electrón para completar su octeto.

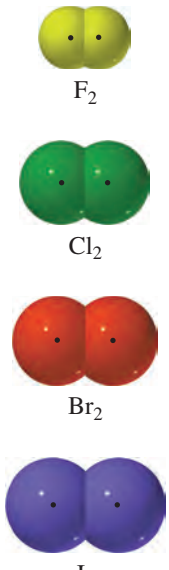


Una punta de flecha con un solo arpón representa el movimiento de un electrón.

El mecanismo para la halogenación de un alcano es bien conocido. Como ejemplo, se verá el mecanismo de monocloración del metano. La monocloración de otros alcanos distintos al metano, tiene en el mismo mecanismo.

MECANISMO DE LA MONOCLORACIÓN DEL METANO





- Se requiere calor o luz para suplir la energía requerida en la ruptura homolítica del enlace Cl—Cl. Esta es la **etapa de iniciación** de la reacción porque crea radicales a partir de una molécula en la cual todos los electrones están apareados.
- El radical cloro formado en la etapa de iniciación arranca un átomo de hidrógeno del alcano (en este caso metano), formando HCl y un radical metilo.
- El radical metilo arranca un átomo de cloro del Cl_2, formando clorometano y otro radical de cloro, el cual arranca un átomo de hidrógeno de otra molécula de metano.
- Las etapas 2 y 3 son **etapas de propagación** porque *el radical creado en la primera etapa de propagación, reacciona en la segunda para producir el radical que ha desaparecido en la primera etapa de propagación*. Así, las dos etapas de propagación se repiten una y otra vez. Una etapa de propagación es la que propaga la cadena. La primera etapa de propagación es la etapa determinante en la velocidad de toda la reacción en general.

Las reacciones en cadena de radicales tienen etapas de iniciación, propagación y terminación.

- Dos radicales cualquiera, en la mezcla de reacción, pueden combinarse para formar una molécula en la cual todos sus electrones quedan apareados. La combinación de dos radicales se denomina **etapa de terminación** porque ayuda a llegar al final de la reacción al disminuir el número de radicales disponibles para propagar la reacción. Dos radicales cualquiera se pueden combinar, por lo que una reacción de radicales produce una mezcla de productos.

Como la reacción tiene intermedios de tipo radical y repite los pasos de propagación, se denomina **reacción en cadena de radicales**. Esta particular reacción en cadena de radicales se denomina **reacción de sustitución por radicales,** porque un cloro sustituye a un hidrógeno del alcano.

La bromación de alcanos tiene el mismo mecanismo que la cloración de alcanos.

Por qué a los radicales no se les debe llamar radicales libres

En otra época se le llamó radical a los grupos «R». Por ejemplo, del sustituyente OH en el CH_3CH_2OH se dijo que estaba unido a un radical etilo. Para distinguir este tipo de radical etilo del $CH_3\dot{C}H_2$, el cual tiene un electrón desapareado y no está unido a un sustituyente, al $CH_3\dot{C}H_2$ se le llamó radical libre (estaba libre de unión a un sustituyente). Hoy en día, al grupo «R» se le llama *sustituyente* o *grupo* en lugar de *radical*, ya no es necesario llamar radical libre a un compuesto con un electrón desapareado, la palabra *radical* ya no es ambigua.

PROBLEMA 1

Escriba el mecanismo para la monobromación del etano.

PROBLEMA 2

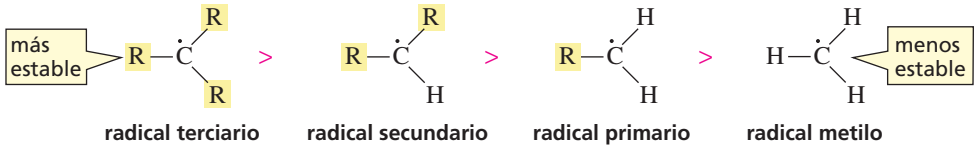
Escriba las etapas de iniciación, propagación y terminación para la monocloración del ciclohexano.

14.3 LA ESTABILIDAD DE UN RADICAL DEPENDE DEL NÚMERO DE GRUPOS ALQUILO UNIDOS AL CARBONO CON EL ELECTRÓN DESAPAREADO

Los radicales se clasifican según el carbono que lleva el electrón desapareado. Los **radicales primarios** tienen un electrón desapareado en un carbono primario, los **radicales secundarios** tienen el electrón desapareado en un carbono secundario y los **radicales terciario**s tienen el electrón desapareado en un carbono terciario.

Las estabilidades de los radicales de alquilo primarios, secundarios y terciarios siguen el mismo orden que las estabilidades relativas de los carbocationes primarios, secundarios y terciarios (Sección 6.2).

estabilidades relativas de los radicales de alquilo



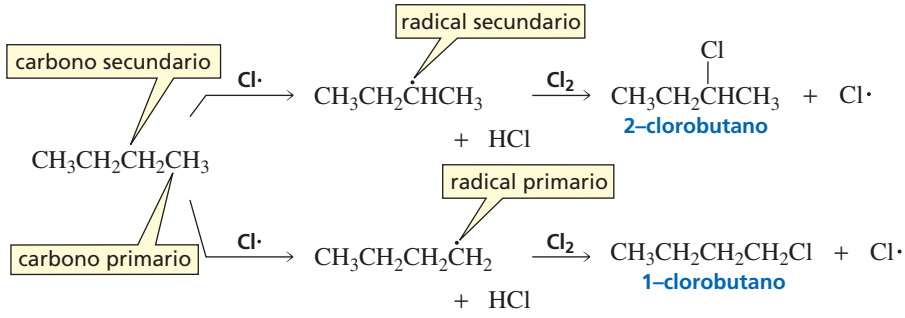
Estabilidad de los radicales alquilo: 3° > 2° > 1°.

14.4 LA DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS DEPENDE DE LA ESTABILIDAD DE LOS RADICALES

En la monocloración del butano se pueden obtener dos halogenuros de alquilo. La sustitución de un hidrógeno enlazado a un carbono primario produce 1-clorobutano, mientras que la sustitución de un hidrógeno enlazado a un carbono secundario forma 2-clorobutano.

$$\underset{\text{butano}}{CH_3CH_2CH_2CH_3} + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \underset{\substack{\text{1–clorobutano}\\ 29\%}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Cl} + \underset{\substack{\text{2–clorobutano}\\ 71\%}}{CH_3CH_2\overset{\overset{Cl}{|}}{C}HCH_3} + HCl$$

La etapa determinante de la velocidad en la halogenación de un alcano es la primera etapa de propagación, cuando se arranca un átomo de hidrógeno del alcano. Para el radical cloro, es más fácil arrancar un átomo de hidrógeno de un carbono secundario para formar un radical secundario, que arrancarlo de un carbono primario para formar un radical primario. El radical secundario es más estable, y por eso se forma más rápidamente. Como resultado, el 2-clorobutano es el producto principal de la reacción.



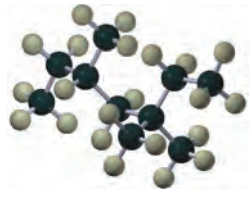
Un radical bromo es menos reactivo que un radical cloro. Por lo tanto, el radical bromo tiene mayor preferencia por un hidrógeno secundario, porque el radical secundario se forma más fácilmente. Como resultado, se forma más halogenuro de alquilo secundario cuando el alcano es bromado que cuando es clorado.

$$CH_3CH_2CH_2CH_3 + Br_2 \xrightarrow{h\nu} \underset{\substack{\text{1–bromobutano}\\ 2\%}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} + \underset{\substack{\text{2–bromobutano}\\ 98\%}}{CH_3CH_2\overset{\overset{Br}{|}}{C}HCH_3} + HBr$$

Un radical bromo es menos reactivo y más selectivo que un radical de cloro.

PROBLEMA 3

¿Cuántos hidrógenos están unidos a carbonos secundarios en la estructura mostrada en el margen?



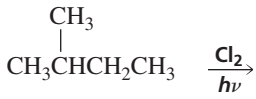
PROBLEMA 4

¿Qué hidrógeno de la estructura mostrada al margen, es más fácil de arrancar por un radical cloro?

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Determinación del número de productos de monohalogenación

¿Cuántos productos de monocloración se obtendrían de la siguiente reacción? (no considerar la isomería).



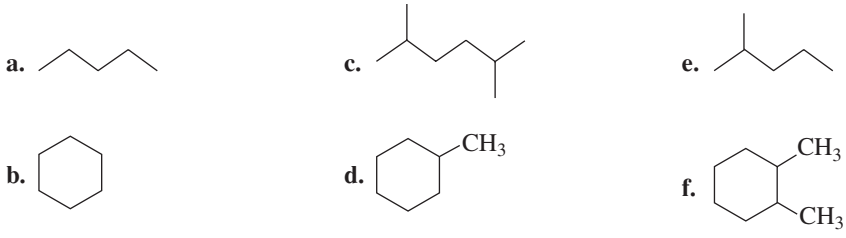
Remplace cada hidrógeno diferente por un cloro. Remplazando uno de los tres hidrógenos del grupo metilo en el lado derecho de la molécula, se formará el 1-cloro-3-metilbutano; reemplazando uno de los hidrógenos secundarios, se formará 2-cloro-3-metilbutano; reemplazando un hidrógeno terciario, se formará 2-cloro-2-metilbutano y reemplazando cualquiera de los seis hidrógenos de los dos grupos metilos en el lado izquierdo de la molécula, se formará el 1-cloro-2-metilbutano. Por tanto, se formarán cuatro productos.

Para comprobar que la sustitución de un hidrógeno en cualquiera de los grupos metilo a la izquierda de la molécula conduce a un mismo compuesto, se puede remplazar un hidrógeno en cada grupo metilo y luego se le asigna un nombre al compuesto. Si los compuestos poseen el mismo nombre, entonces son el mismo compuesto.

Ahora se puede utilizar esta estrategia para resolver el Problema 5.

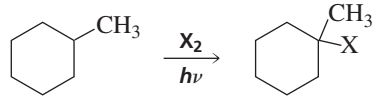
PROBLEMA 5♦

¿Cuántos cloruros de alquilo se pueden obtener de la monocloración de los siguientes alcanos? (sin considerar la isomería).



PROBLEMA 6 Resuelto

¿Qué producirá un mayor rendimiento del 1-halo-1-metilciclohexano: la cloración o la bromación del metilciclohexano?



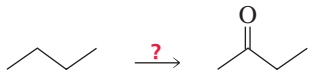
Solución El producto deseado es un halogenuro de alquilo terciario, así que surge la pregunta, «¿la cloración o la bromación producirá un mayor rendimiento de un alquilo terciario?» Como el radical bromo es menos reactivo, es más selectivo. Por lo tanto, tiene mayor preferencia por un hidrógeno terciario porque el radical terciario es más fácil de formar. Por tanto la bromación tendrá un mayor rendimiento del compuesto deseado. La cloración formará cierta cantidad del halogenuro de alquilo terciario, pero también formará cantidades significativas de halogenuros de alquilo primarios y secundarios.

PROBLEMA 7♦

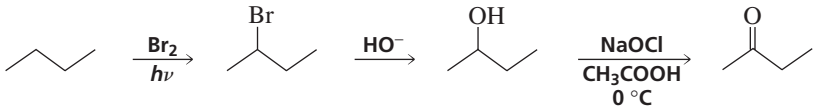
¿Qué producirá un mayor rendimiento del 1-halo-2,3-dimetilciclohexano: la cloración o la bromación?

PROBLEMA 8 Resuelto

¿Cómo se podría preparar butanona a partir de butano?

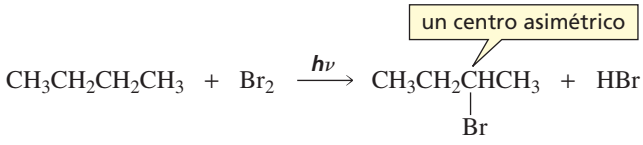


Solución Se sabe que la primera reacción debe ser una halogenación por radicales porque es la única reacción que experimenta un alcano. La bromación se utiliza más que la cloración, porque el radical bromo es más selectivo hacia un hidrógeno secundario. Una reacción de sustitución nucleófila formará un alcohol, el cual formará la molécula buscada cuando se oxide.



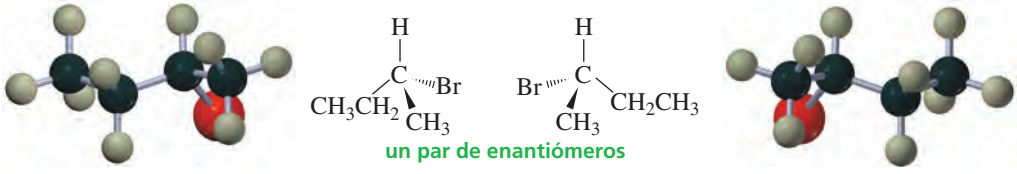
14.5 ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN POR RADICALES

Se ha visto que cuando un reactivo que no posee un centro asimétrico experimenta una reacción que forma un producto con un centro asimétrico, el producto será una mezcla racémica (Sección 6.6). Así, la siguiente *reacción de sustitución por radicales* forma una mezcla racémica (es decir, una cantidad igual de cada enantiómero).



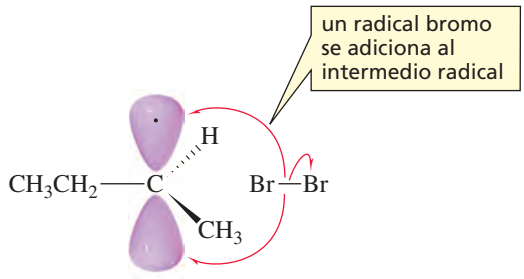
Cuando un reactivo que no tiene centro asimétrico, experimenta una reacción que forma un producto con un centro asimétrico, el producto será una mezcla racémica.

configuración de los productos



un par de enantiómeros

La sustitución por radicales forma una mezcla racémica porque el carbono que tiene un electrón desapareado en el intermedio radical tiene hibridación sp^2, así los tres átomos que están enlazados a él caen en un mismo plano (Sección 1.10). Por lo tanto, el bromo que llega tiene el mismo tipo de acceso a ambos lados del plano. En consecuencia, se forman cantidades idénticas de los isómeros *R* y *S*.



intermedio radical

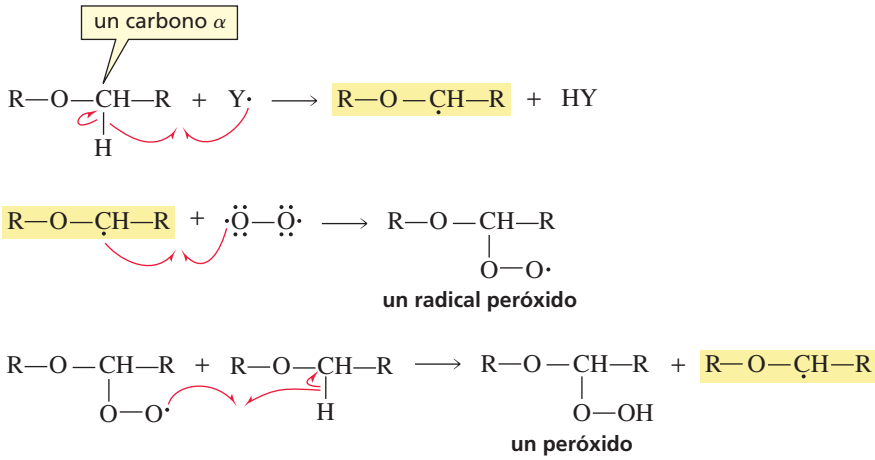
PROBLEMA 9

¿Cuántos productos se formarán en la reacción mostrada en la «Estrategia para la resolución de problemas» de la página 490, incluyendo los estereoisómeros?

14.6 FORMACIÓN DE PERÓXIDOS EXPLOSIVOS

Los éteres son sustancias peligrosas en el laboratorio porque pueden formar peróxidos explosivos al reaccionar con O_2 cuando se exponen al aire.

MECANISMO DE LA FORMACIÓN DE PERÓXIDOS



- Un radical inicia la cadena al arrancar un átomo de hidrógeno de un carbono **α** del éter. (El carbono **α** es el carbono unido al oxígeno.) Esta es la etapa de iniciación porque crea un radical que es utilizado en la primera etapa de la propagación.
- El radical formado en la etapa de iniciación reacciona con el oxígeno en la etapa de propagación, formando un radical peróxido.
- En la segunda etapa de propagación, el radical peróxido arranca un hidrógeno de un carbono **α** de otra molécula de éter para formar un peróxido y regenerar el radical utilizado en la primera etapa de propagación.

Un **peróxido** es un compuesto con un enlace O—O. Dado que un enlace O—O se rompe homolíticamente con facilidad, un peróxido forma radicales que luego crean nuevos

radicales (es un **iniciador**). Así, el peróxido producto de la reacción en cadena precedente puede iniciar otra reacción en cadena, lo cual es una situación explosiva. Para prevenir la formación de peróxidos explosivos, los éteres contienen estabilizantes que atrapan los radicales iniciadores de cadenas. Una vez que el éter se purifica (en cuyo caso no posee un estabilizante), debe utilizarse o descartarse dentro de las 24 horas siguientes.

PROBLEMA 10♦

a. ¿Qué éter es el más propicio a formar un peróxido?
b. ¿Qué éter es el menos propicio a formar un peróxido?

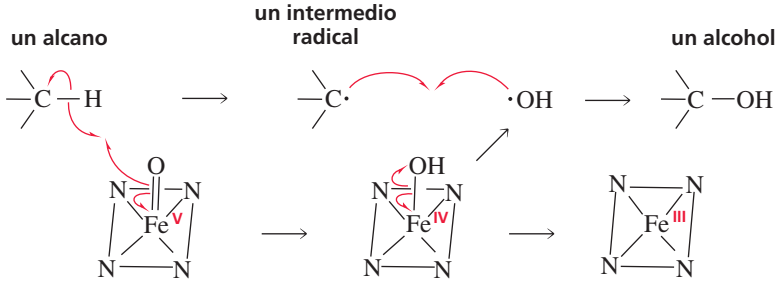
14.7 REACCIONES CON RADICALES QUE OCURREN EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

Debido a la gran cantidad de calor o energía lumínica requerida para iniciar una reacción con radicales y la dificultad en controlar una reacción en cadena una vez iniciada, los científicos creyeron durante mucho tiempo que las reacciones con radicales no eran importantes en los sistemas biológicos. Los radicales en estas reacciones, en lugar de generarse por luz o calor, se forman por la interacción de moléculas orgánicas con iones metálicos. Las reacciones con radicales tienen lugar en el sitio activo de las enzimas (Sección 5.11). Manteniendo la reacción en cadena en un sitio específico permite que la reacción sea controlada.

Los compuestos solubles en agua (polares) son rápidamente eliminados por el cuerpo. Al contrario, los compuestos insolubles en agua (no polares) no se eliminan con rapidez, sino que se acumulan en los componentes no polares de las células. Para evitar que las células se conviertan en «vertederos tóxicos», los compuestos no polares que se ingieren (como medicamentos, comidas y contaminantes ambientales) se deben convertir en compuestos polares que puedan ser excretados.

Una reacción de radicales que tiene lugar en el hígado convierte los hidrocarburos no polares en alcoholes polares menos tóxicos, sustituyendo el H del hidrocarburo por un OH. La reacción es catalizada por una enzima que contiene hierro.

Se crea un intermedio radical cuando el $Fe^{V}{=}O$ arranca un átomo de hidrógeno de un alcano. Entonces, el $Fe^{V}{-}OH$ se disocia homolíticamente en Fe^{III} y $\cdot OH$, y el $\cdot OH$ se combina inmediatamente con el intermedio radical para formar el alcohol.



Esta reacción puede tener también el efecto toxicológico opuesto. Por ejemplo, los estudios han encontrado que cuando los animales inhalan diclorometano (CH_2Cl_2), este se vuelve cancerígeno si se sustituye un H, por un OH.

Las grasas y aceites se oxidan fácilmente por el O_2 mediante una reacción en cadena de radicales para formar compuestos que poseen fuertes olores (enranciado). Estos compuestos son los responsables del desagradable sabor y olor asociado a la leche agria y la mantequilla rancia.

El café descafeinado y el temor al cáncer

Los estudios con animales revelan que el diclorometano se vuelve cancerígeno cuando se inhala. Esto llevó inmediatamente a estudiar a miles de obreros que inhalaban diclorometano a diario. Sin embargo, no se encontró mayor riesgo de cáncer en este grupo (esto muestra que los resultados de estudios realizados con humanos no siempre concuerdan con los resultados obtenidos con animales de laboratorio).

Como el diclorometano era el disolvente utilizado para extraer la cafeína de los granos de café, se realizó un estudio para observar lo que ocurría cuando los animales bebían diclorometano. Cuando se añadía diclorometano al agua para beber en ratas y ratones, los investigadores no encontraron efectos tóxicos, incluso cuando las ratas consumieron cantidades de diclorometano equivalentes a la cantidad que se ingeriría al beber 120,000 tazas de café descafeínado por día y en ratones que consumieron una cantidad equivalente a beber 4,4 millones de tazas de café descafeinado por día.

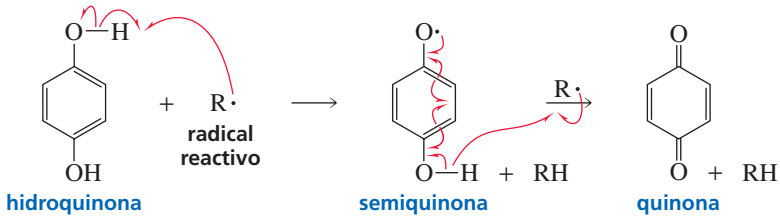
Sin embargo, debido a la preocupación inicial, los investigadores buscaron métodos alternativos para extraer la cafeína de los granos de café. Se encontró que la extracción con CO_2 a temperaturas y presiones supercríticas era un mejor método, porque se extrae la cafeína sin extraer simultáneamente algunos de los compuestos saborizantes como lo hace el diclorometano. Este fue uno de los primeros procesos sostenibles (ambientalmente benignos) de tipo químico y comercial que se desarrollaron. Después de la extracción de la cafeína, el CO_2 se puede reciclar, mientras que el diclorometano no es una sustancia que pueda ser liberada al ambiente (Sección 6.0).

Como los radicales están implicados en el proceso de envejecimiento, existen muchos productos que contienen antioxidantes.

Las membranas celulares tienen estructuras similares a las de las grasas y aceites (página 97 y Sección 20.2). Por lo tanto, experimentan las mismas reacciones con radicales que experimentan las grasas y aceites y que conducen a su degradación. Las reacciones con radicales en las células se han relacionado con el proceso de envejecimiento.

Claramente, los radicales no deseados en las células deben ser destruidos antes de que las dañen. Las reacciones con radicales se pueden prevenir con **inhibidores de radicales**, compuestos que destruyen los radicales reactivos al convertirlos en compuestos con electrones apareados (o en radicales menos reactivos). Los inhibidores de radicales son antioxidantes (ya que evitan las reacciones de oxidación causadas por los radicales).

La hidroquinona es un ejemplo de un inhibidor de radicales. Cuando la hidroquinona atrapa un radical, al donarle un átomo de hidrógeno para que pueda aparear su electrón, se forma una semiquinona. La semiquinona puede atrapar otro radical y formar la quinona, un compuesto donde todos sus electrones están apareados. Las hidroquinonas se encuentran en las células de todos los organismos vivos.

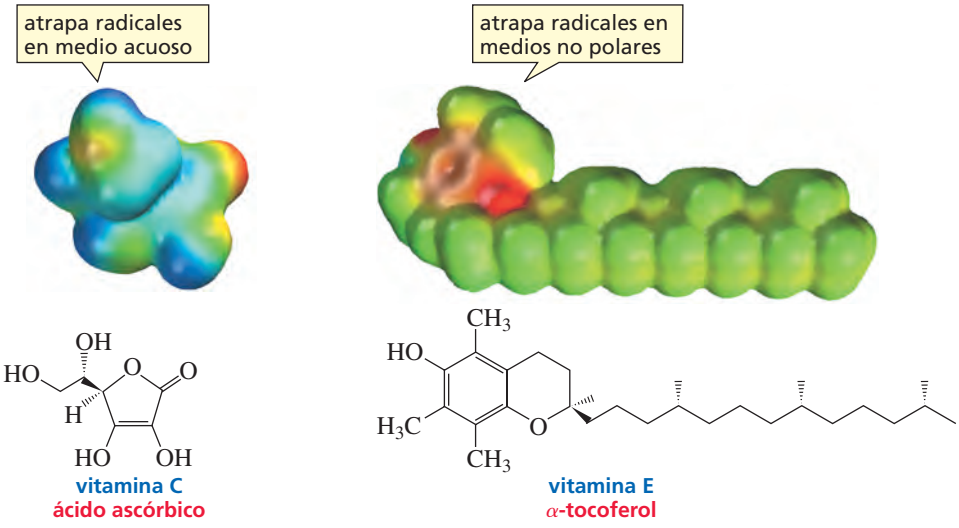


Otros dos ejemplos de inhibidores de radicales en los sistemas biológicos son las vitaminas C y E. La vitamina C (también llamada ácido ascórbico, ver Sección 16.6) es un compuesto soluble en agua que atrapa los radicales que se forman en el interior de las células y en el plasma sanguíneo (ambos son medios acuosos).

La vitamina E (también llamada α-tocoferol) es un compuesto soluble en grasas que atrapa radicales formados en las membranas de las células, las cuales son no polares. La vitamina E es el antioxidante primario en el tejido graso en los humanos y es, por lo tanto, importante en la prevención del desarrollo de la arteriosclerosis.

La razón por la que una vitamina funciona en un medio acuoso y la otra en un medio no acuoso está relacionada con sus estructuras y sus mapas de potencial electrostático;

ambos muestran que la vitamina C es un compuesto relativamente polar y la vitamina E es un compuesto no polar.



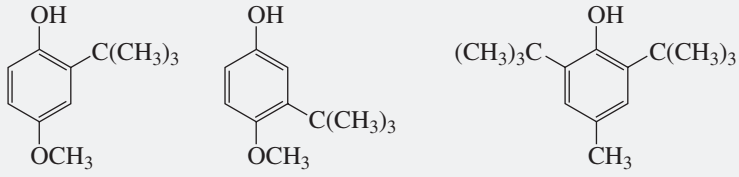
vitamina C
ácido ascórbico

vitamina E
α-tocoferol

Los frutos secos son una fuente natural de vitamina E.

Conservantes alimenticios

Los inhibidores de radicales encontrados en los alimentos se conocen como «conservantes». Preservan la comida evitando las reacciones de radicales en cadena. La vitamina E es un conservante presente en la naturaleza, se encuentra en alimentos como el aceite vegetal, las semillas de girasol y las espinacas. El BHA y BHT (por sus siglas en inglés) son conservantes sintéticos que se adicionan a muchos alimentos envasados. Al igual que la hidroquinona, la vitamina E y todos los conservantes sintéticos son fenoles.



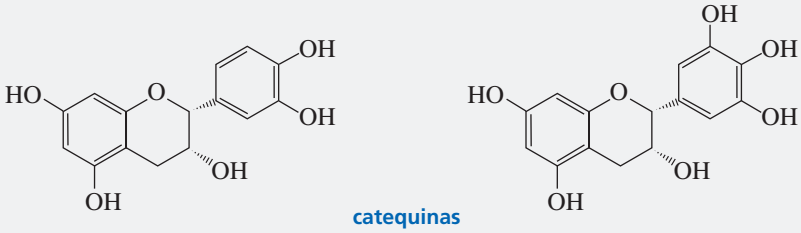
hidroxianisol butilado
BHA

hidroxitolueno butilado
BHT

conservantes alimenticios

¿Es el chocolate un alimento saludable?

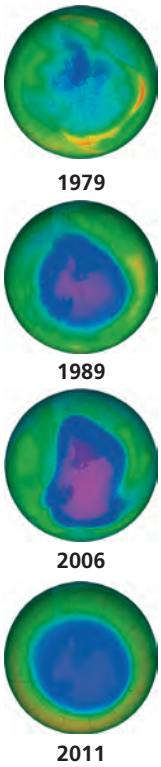
Se ha dicho desde hace mucho que la dieta debería incluir grandes cantidades de frutas y vegetales porque son buenas fuentes de antioxidantes. Los antioxidantes protegen contra enfermedades cardiovasculares, cáncer y cataratas y se cree que ralentizan los efectos del envejecimiento. El chocolate está compuesto de cientos de compuestos orgánicos, incluyendo altos niveles de antioxidantes llamados catequinas (la catequinas también son fenoles).



catequinas

En proporción a su peso, la concentración de antioxidantes en el chocolate es más alta que en el vino tinto o el té verde y 20 veces más alta que en los tomates. Otra buena noticia para los amantes del chocolate es que el ácido esteárico, el principal ácido graso en el chocolate, al parecer no incrementa los niveles de colesterol en la sangre en la forma que lo hacen otros ácidos grasos saturados. El chocolate negro contiene más del doble de antioxidantes por gramo, que los encontrados en el chocolate con leche. Desafortunadamente, el chocolate blanco no contiene antioxidantes.

Las nubes estratosféricas polares aumentan la tasa de destrucción del ozono. Estas nubes se forman sobre la Antarctica durante los frios meses de invierno. El empobrecimiento del ozono en el Ártico es menos severo debido a que la temperatura generalmente no es lo suficientemente baja para que allí se puedan formar nubes estratosféricas.



Crecimiento del agujero de ozono Antártico, localizado sobre el continente de la Antártida, desde 1985. Las imágenes se confeccionaron con los datos aportados por los espectrómetros de registro de ozono (TOMS por sus siglas en inglés). La escala de color representa los valores de ozono en unidades Dobson; las bajas densidades de ozono se representan en color azul oscuro/púrpura.

PROBLEMA 11

¿Cuántos átomos comparten el electrón desapareado de la semiquinona?

14.8 RADICALES Y EL OZONO ESTRATOSFÉRICO

El ozono (O_3) es el principal constituyente del smog, es un peligro para la salud a nivel del suelo (inflama las vías respiratorias, agudiza las dolencias de pulmón, e incrementa el riesgo de morir por enfermedades del corazón o de pulmón). Sin embargo, en la estratosfera, la capa de ozono bloquea la radiación solar que es nociva para la salud, con las mayores concentraciones entre 19 y 24 kilómetros sobre la superficie terrestre.

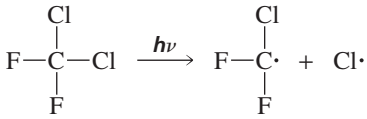
En la estratosfera, el ozono actúa como un filtro biológico de la luz ultravioleta (UV), que de otra forma alcanzaría la superficie terrestre. Entre otros efectos, la luz UV de menor longitud de onda puede dañar el ADN de las células de la piel causando mutaciones que desencadenarían el cáncer de piel. Debemos nuestra propia existencia a esta capa protectora de ozono. De acuerdo a las teorías actuales sobre evolución, la vida no podría haberse desarrollado sobre la tierra sin ella. Sin la capa de ozono, la mayoría de los organismos vivos, o todos, habrían tenido que permanecer en el océano, donde el agua bloquea la radiación UV nociva.

La capa de ozono es más delgada en el ecuador y más densa hacia los polos. Aproximadamente desde 1985, los científicos han notado una drástica disminución del ozono estratosférico sobre la Antártida. Esta área de empobrecimiento de ozono se conoce como «el agujero de ozono», algo sin precedentes en la historia de las observaciones de ozono. A continuación, los científicos notaron un descenso similar en el ozono ubicado sobre las regiones árticas; en 1988, detectaron una zona de empobrecimiento de ozono sobre los Estados Unidos por primera vez. Tres años después, los científicos determinaron que el ritmo de empobrecimiento del ozono era dos a tres veces más rápido que lo anteriormente estimado.

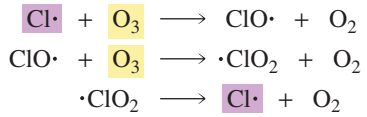
Las fuertes evidencias circunstanciales implicaron a los clorofluorcarbonos (CFC, alcanos en los cuales todos los hidrógenos han sido reemplazados por fluor o cloro) como la principal causa del empobrecimiento del ozono. Estos gases, conocidos comercialmente como Freón, han sido utilizados de forma masiva como fluidos de enfriamiento en refrigeradores y aires acondicionados. También fueron utilizados como propulsores en envases de aerosoles (desodorantes, spray para el cabello y otros), debido a sus propiedades inoloras, no tóxicas, no inflamables y, porque al ser químicamente inertes, no reaccionan con el contenido del envase. Actualmente su uso está prohibido, y los propulsores más frecuentes son el propano y el butano.

El acuerdo global para eliminar gradualmente los CFCs y otros agentes que dañan la capa de ozono parece estar funcionando. El agujero en la capa de ozono se está estabilizando y se espera que la capa de ozono vuelva a ganar su densidad para el año 2070.

Los clorofluorcarbonos son estables hasta que alcanzan la estratósfera. Allí encuentran longitudes de onda de luz ultravioleta que rompen homolíticamente el enlace C—Cl, generando radicales cloro.



Estos radicales cloro son los agentes que eliminan el ozono, porque reaccionan con el ozono para formar radicales de monóxido de cloro y oxígeno molecular. El radical de monóxido de cloro reacciona después con más ozono para formar dióxido de cloro, que se disocia y regenera el radical cloro. Estos tres pasos se repiten una y otra vez. Se ha calculado que un solo átomo de cloro destruye 100.000 moléculas de ozono.



Sangre artificial

Se han realizado pruebas clínicas para probar el uso de perfluorocarbonos (alcanos en los cuales todos sus hidrógenos han sido reemplazados por flúor) como compuestos para reemplazar el volumen sanguíneo y mimetizar la habilidad de la hemoglobina para llevar oxígeno a las células y transportar dióxido de carbono a los pulmones.

Estos compuestos no son un verdadero sustituto de la sangre, porque la sangre realiza muchas funciones que la sangre artificial no puede. Por ejemplo, los glóbulos blancos luchan contra las infecciones y las plaquetas están involucradas en la coagulación de la sangre. Sin embargo, la sangre artificial tiene muchas ventajas en situaciones traumáticas hasta que una verdadera transfusión se pueda realizar: está libre de enfermedades, se puede administrar a cualquier tipo de sangre, su disponibilidad no depende de los donantes de sangre y se puede almacenar más tiempo que la sangre, que caduca en un periodo aproximado de 40 días.

CONCEPTOS A RECORDAR

- Los **alcanos** son **hidrocarburos saturados**. Como no poseen dobles o triples enlaces carbono-carbono, están saturados con hidrógeno.
- Los alcanos son compuestos de baja reactividad, debido a que solo poseen fuertes enlaces σ y átomos sin cargas parciales.
- En la **ruptura heterolítica del enlace**, un enlace se rompe de manera que uno de los átomos retiene ambos electrones de enlace; en la **ruptura homolítica del enlace**, el enlace se rompe de manera que cada uno de los átomos retiene uno de los electrones de enlace.
- Los alcanos experimentan **reacciones de sustitución por radicales** con cloro (Cl_2) o bromo (Br_2) a altas temperaturas o en la presencia de luz, para formar cloruros de alquilo o bromuros de alquilo. Esta reacción de sustitución es una **reacción en cadena por radicales** con etapas de **iniciación**, **propagación** y **terminación**.
- La etapa determinante en la velocidad en una reacción de sustitución por radicales es la de arrancar un átomo de hidrógeno para formar un radical alquilo.
- Las velocidades relativas de formación de radicales son: $3° > 2° > 1° >$ metilo
- Un radical bromo es *menos reactivo* que un radical cloro, por lo que el radical bromo es *más selectivo* sobre el tipo de hidrógeno que arranca.
- Los éteres forman peróxidos explosivos cuando se exponen al aire.
- **Un peróxido** es un **iniciador de radicales** porque crea radicales
- Un **inhibidor de radicales** (un **antioxidante**) destruye radicales al crear compuestos que solo tienen electrones apareados.
- Si un reactivo que no tiene centro asimétrico experimenta una reacción de sustitución por radicales que forma un producto con un centro asimétrico, se formará una mezcla racémica.
- En algunas reacciones biológicas intervienen radicales formados por la interacción de moléculas orgánicas con iones metálicos. Estas reacciones tienen lugar en el sitio activo de las enzimas.
- La interacción de los CFCs con la luz UV genera radicales de cloro, que son los agentes destructores del ozono.

RESUMEN DE REACCIONES

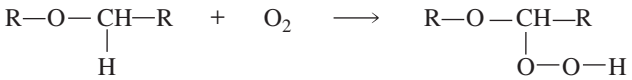
1. Los *alcanos* experimentan reacciones de sustitución por radicales con Cl_2 o Br_2 en la presencia de calor o luz (Secciones 14.1-14.5). El mecanismo de la reacción se muestra en la página 487.

$$CH_3CH_3 + Cl_2 \xrightarrow{\Delta \text{ o } h\nu} CH_3CH_2Cl + HCl$$

$$CH_3CH_3 + Br_2 \xrightarrow{\Delta \text{ o } h\nu} CH_3CH_2Br + HBr$$

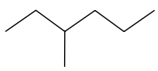
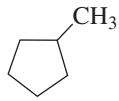
la bromación es más selectiva que la cloración

2. Un iniciador de radicales arranca un átomo de hidrógeno de un carbono **α** de un éter para formar un peróxido (Sección 14.6). El mecanismo de la reacción se muestra en la página 492.



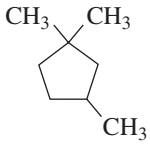
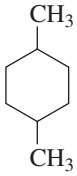
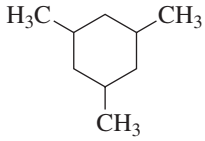
PROBLEMAS

12. Dibuje el producto(s) de cada una de las siguientes reacciones, sin tener en cuenta la estereoisomería:

a.  + Br_2 $\xrightarrow{h\nu}$ **b.** + Cl_2 $\xrightarrow{h\nu}$ **c.**  + Cl_2 $\xrightarrow{h\nu}$

13. **a.** ¿Qué alcano con fórmula molecular C_5H_{12}, forma solo un producto monoclorado cuando se calienta con Cl_2?
b. ¿Qué alcano con fórmula molecular C_7H_{16}, forma siete productos monoclorados (sin tener en cuenta la estereoisomería) cuando se calienta con Cl_2?

14. ¿Cuál es el producto principal de la monobromación que se obtendría al tratar cada uno de los siguientes compuestos con Br_2 en la presencia de luz a temperatura ambiente? (sin tener en cuenta la estereoisomería)

a. 
b. 
c. 

15. **a.** Entre la cloración y la bromación ¿Cuál producirá un mayor rendimiento de 2-halo-2,3-dimetilbutano?
b. Entre la cloración y la bromación ¿Cuál será la mejor ruta para sintetizar el 1-halo-2,2-dimetilpropano?

16. Muestre como se podrían preparar los siguientes compuestos a partir de 2-metilpropano:
a. 2-bromo-2-metilpropano **b.** 2-metil-1-propeno **c.** 2-yodo-2-metilpropano

17. **a.** ¿Cuántos productos de monocloración se podrían obtener de la cloración por radicales del metilciclohexano? (sin tener en cuenta la estereoisomería)
b. ¿Cuántos productos de monocloración se podrían obtener si se incluyen todos los estereoisómeros?

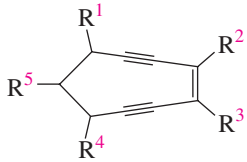
18. **a.** ¿Qué hidrocarburo con fórmula molecular C_4H_{10} forma solo dos productos monoclorados? Ambos productos son aquirales
b. ¿Qué hidrocarburo con la misma fórmula molecular, forma tres productos monoclorados? Uno es aquiral y dos son quirales.

19. Utilizando las estructuras de resonancia, explique por qué una catequina es un antioxidante.

20. Un químico quiere determinar experimentalmente la facilidad relativa de arrancar un átomo de hidrógeno de un carbono primario, secundario y terciario por un radical de cloro. Realiza la cloración del 2-metilbutano a 300 °C y obtiene como productos 36 % de 1-cloro-2-metilbutano, 18 % de 2-cloro-2-metilbutano, 28 % de 2-cloro-3-metilbutano y 18 % de 1-cloro-3-metilbutano. ¿Qué valores obtuvo sobre la facilidad relativa de arrancar un átomo de hidrógeno de un carbono terciario, secundario y primario por un radical de cloro en las condiciones de su experimento?

21. Explique por qué la velocidad de bromación del metano decrece si se añade HBr a la mezcla de reacción.

22. Las enediinas son productos naturales con potentes propiedades antitumorales porque son capaces de romper el ADN. Sus propiedades citotóxicas se deben a que la enediina experimenta una reacción de ciclación para formar un intermedio diradical altamente reactivo. El intermedio arranca átomos de hidrógeno de la estructura del ADN, que lo inhabilita. Dibuje la estructura del intermediario diradical..



una enediina

15 Polímeros sintéticos

botas fabricadas con caucho sintético

Probablemente ningún grupo de compuestos sintéticos es tan importante en la vida moderna como los polímeros sintéticos. A diferencia de las moléculas pequeñas, cuyo interés son sus propiedades químicas, estas moléculas gigantes (con masas moleculares que van de miles a millones) son interesantes por sus propiedades físicas que las hacen de gran utilidad en la vida cotidiana. Algunos polímeros sintéticos se parecen a las sustancias naturales, pero la mayoría difieren bastante de los materiales que se encuentran en la naturaleza. Productos tan diversos como botellas de plástico, discos compactos, alfombras, envases para alimentos, prótesis para articulaciones, pegamentos, juguetes, cinta aislante, partes de automóviles y suelas de zapatos están hechos con polímeros sintéticos.

Un **polímero** es una gran molécula formada por uniones repetidas de pequeñas moléculas llamadas **monómeros.** El proceso para unirlas se llama **polimerización.**

$$\underset{\text{monómero}}{n\,\text{M}} \xrightarrow{\text{polimerización}} \underset{\text{polímero}}{\text{—M—M—M—M—M—M—M—M—M—}}$$

Los polímeros se pueden dividir en dos grandes grupos: **polímeros sintéticos** y **biopolímeros.** Los polímeros sintéticos han sido sintetizados por los científicos, mientras que los biopolímeros son sintetizados por las células. Son ejemplos de biopolímeros el ADN (la molécula que almacena información genética); el ARN y las proteínas (moléculas que facilitan las transformaciones bioquímicas), y los polisacáridos (compuestos que almacenan energía y también son materiales con función estructural). Las estructuras y propiedades de estos materiales se estudian en otros capítulos. En este capítulo se explorarán los polímeros sintéticos.

En un principio, los humanos utilizaron los **biopolímeros** para vestirse, envolviéndose en pieles de animales y cueros. Más tarde, aprendieron a hilar las fibras naturales y a utilizar los hilos para hacer telas. Hoy, mucha de nuestras ropas están hechas de *polímeros sintéticos* (tales como el nylon, poliéster y poliacrilonitrilo). Se ha estimado que si los polímeros sintéticos no existieran, tendría que utilizarse toda la tierra cultibable de Estados Unidos para la producción de algodón y lana para vestir.

Un **plástico** es un polímero capaz de ser moldeado. El primer plástico comercial, el celuloide, fue inventado en 1856. Se utilizó para fabricar bolas de billar y teclas de piano, remplazando al escaso marfil y permitiendo sobrevivir a muchos elefantes. El celuloide también fue utilizado para fabricar películas del cine, hasta que se remplazó por el acetato de celulosa, un polímero más estable.

La primera fibra sintética fue el rayón. En 1865, la industria Francesa de la seda estaba amenazada por una epidemia que mató muchos gusanos de la seda. Louis Pasteur determinó la fuente de la enfermedad, pero fue su ayudante, Louis Chardonnet, quien accidentalmente descubrió el material de partida para un sustituto sintético de la seda; al limpiar un derrame de nitrocelulosa de una mesa, notó largas hebras similares a la seda adhiriéndose tanto a la tela como a la mesa.

El primer caucho sintético fue sintetizado por químicos alemanes en 1917, en respuesta a la severa escasez de materias primas, resultado del bloqueo durante la I Guerra Mundial.

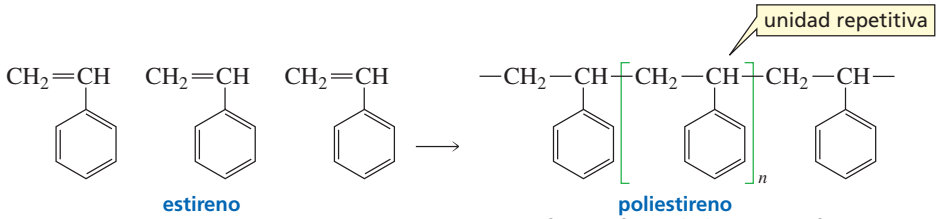
La **química de polímeros** es parte de una disciplina más grande llamada **ciencia de materiales,** que abarca la creación de nuevos materiales con propiedades mejoradas que se sumen a los metales, vidrios, telas y maderas que actualmente se utilizan. La química de polímeros se ha convertido en una industria de miles de millones de dólares. Actualmente hay unas 30.000 patentes de polímeros vigentes. Y se puede esperar que los científicos desarrollen muchos más materiales nuevos en los años venideros.

15.1 HAY DOS CLASES DE POLÍMEROS SINTÉTICOS

Los polímeros sintéticos se pueden dividir en dos grupos principales: polímeros de crecimiento en cadena y polímeros de crecimiento por etapas. Los **polímeros en cadena** se crean por reacciones en cadena (la adición de monómeros al final de la cadena en crecimiento). El extremo de la cadena en crecimiento es reactivo porque es un radical, un catión o un anión. El poliestireno (utilizado para tazas de bebidas calientes, cartones para huevos, aislamiento térmico, entre otros usos) es un ejemplo de un polímero en cadena. El poliestireno se bombea con mucho aire para producir el material aislante usado en la construcción de viviendas.

Los polímeros en cadena se conocen también como polímeros de adición.

Los polímeros en cadena se crean por reacciones en cadena



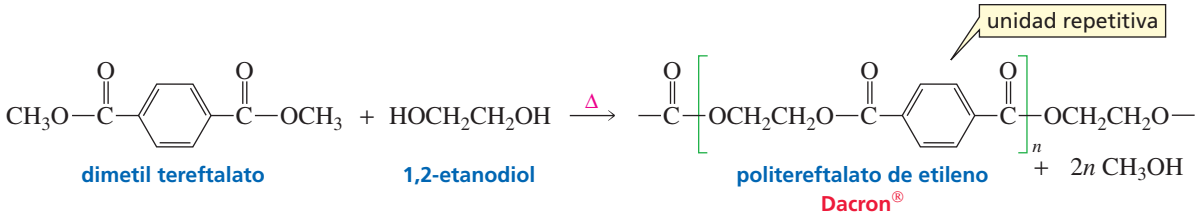
estireno

poliestireno
un polímero de crecimiento en cadena

Los polímeros por etapas se conocen también como polímeros de condensación.

Los polímeros por etapas se crean uniendo moléculas con los grupos funcionales reactivos en cada extremo.

Los **polímeros por etapas** se crean al unir monómeros con eliminación de una pequeña molécula, generalmente agua o un alcohol. Los monómeros poseen grupos funcionales reactivos en ambos extremos. A diferencia de la polimerización en cadena, que requiere agregar los monómeros individuales al extremo de la cadena, la polimerización por etapas permite que dos monómeros, dímeros, trímeros (etc.) reaccionen y se puedan unir. El Dacron es un ejemplo de un polímero por etapas.



dimetil tereftalato

1,2-etanodiol

politereftalato de etileno
Dacron®
un polímero por etapas

15.2 POLÍMEROS EN CADENA

Los monómeros más utilizados en una polimerización en cadena son el etileno (eteno) y los etilenos sustituidos ($CH_2{\approx}CHR$). Los polímeros formados a partir de éstos monómeros se llaman **polímeros vinílicos.** En la Tabla 15.1 se muestran algunos ejemplos de polímeros vinílicos.

Tabla 15.1 Polímeros en cadena y sus aplicaciones

Monómero	Unidad repetitiva	Nombre del polímero	Usos
$CH_2{\approx}CH_2$	$-CH_2-CH_2-$	polietileno	Juguetes, botellas de agua, bolsas supermercado
$CH_2{=}CH(Cl)$	$-CH_2-CH(Cl)-$	poli(cloruro de vinilo)	Botellas de champú, tuberías, revestimiento de fachadas, suelos, envases transparentes para comida.
$CH_2{=}CH(CH_3)$	$-CH_2-CH(CH_3)-$	polipropileno	Tapones de botella, envases de margarina, alfombras de exterior e interior, sillas de plástico
$CH_2{=}CH(C_6H_5)$	$-CH_2-CH(C_6H_5)-$	poliestireno	Estuches para CD, envases para huevos, tazas para bebidas calientes, aislamiento térmico.
$CF_2{\approx}CF_2$	$-CF_2-CF_2-$	poli(tetrafluoroetileno) (Teflon)	Superficies no adhesivas, revestimientos, aislamiento de cables
$CH_2{=}CH(C{\equiv}N)$	$-CH_2-CH(C{\equiv}N)-$	poliacrilonitrilo Orlon, Acrilán	Alfombras, mantas, ropa de hilo, pieles artificiales
$CH_2{=}C(CH_3)(COCH_3{=}O)$	$-CH_2-C(CH_3)(COCH_3{=}O)-$	Poli(metilmetacrilato de metilo) Plexiglás, Lucite	Alternativa para vidrios resistente a roturas
$CH_2{=}CH(OCCH_3{=}O)$	$-CH_2-CH(OCCH_3{=}O)-$	poli(acetato de vinilo)	Cola blanca, adhesivos

La polimerización en cadena ocurre por uno de estos tres posibles mecanismos: **polimerización por radicales, polimerización catiónica y polimerización aniónica.** Cada mecanismo tiene tres fases distintas: una *etapa de iniciación* en el que comienza la polimerización, *etapas de propagación* que permiten el crecimiento de la cadena, y *etapas de terminación* que detienen el crecimiento de la cadena del polímero. Se verá que el mecanismo de una determinada polimerización en cadena depende de la estructura del monómero y del iniciador utilizado para activar al monómero.

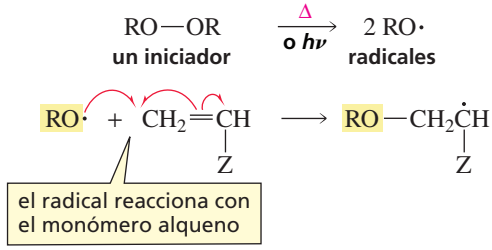
Polimerización por radicales

Las etapas de iniciación, propagación y terminación de la cadena en una *polimerización por radicales* son similares a las etapas que tienen lugar en las reacciones estudiadas en la Sección 14.2.

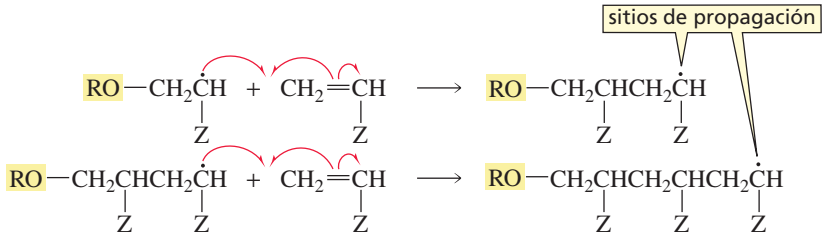
La polimerización por radicales requiere un iniciador. El iniciador de radicales puede ser cualquier compuesto con un enlace débil que sufra una ruptura homolítica del enlace por calor o por la luz para formar radicales lo suficientemente energéticos como para convertir un alqueno en un radical.

MECANISMO DE LA POLIMERIZACIÓN POR RADICALES

etapa de iniciación



etapas de propagación

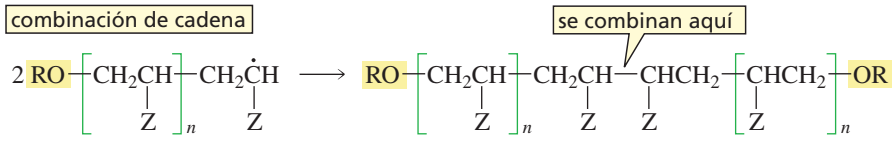


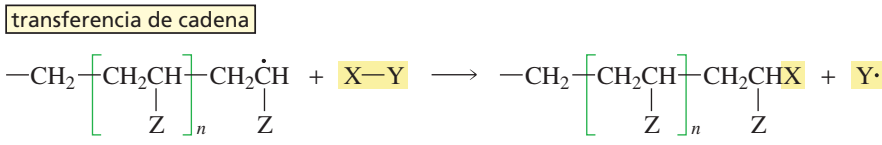
- El iniciador se rompe homolíticamente en radicales, y cada uno de estos radicales puede reaccionar con un monómero, creando un monómero radical.
- En la primera etapa de propagación, el monómero radical reacciona con otro monómero, convirtiéndolo en un radical.
- Este radical reacciona con otro monómero, agregando una nueva unidad a la cadena. Obsérvese que el electrón desapareado está en el extremo de la unidad más recientemente añadida a la cadena. Esta posición se denomina **sitio de propagación.**

Se pueden añadir cientos, incluso miles, de monómeros de alqueno a una misma cadena en crecimiento. Finalmente, la reacción en cadena se detiene porque los sitios de propagación se destruyen en una etapa de terminación. Los sitios de propagación se destruyen cuando:

- dos cadenas combinan sus sitios de propagación (combinación de cadenas).
- una cadena experimenta una transferencia de cadena.

etapas de terminación

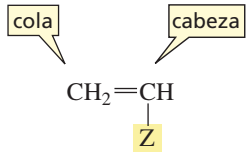


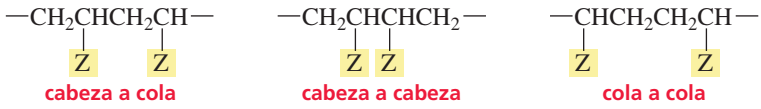


En una **transferencia de cadena,** la cadena en crecimiento reacciona con una molécula XY de manera que permite a X· terminar la cadena, dejando atrás un Y· para iniciar una nueva cadena. La molécula XY puede ser un disolvente, un iniciador o cualquier molécula con un enlace que pueda experimentar una ruptura homolítica. La transferencia de cadena se puede usar para controlar la masa molecular del polímero.

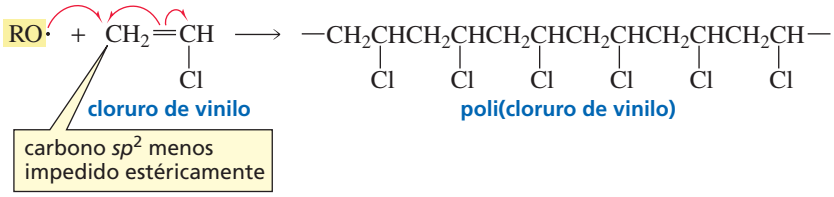
A medida que el polímero alcanza una masa molecular alta, los grupos (RO y X) en los extremos de las cadenas (nacidos de la iniciación y la transferencia de cadena) son relativamente menos importantes en la determinación de las propiedades físicas y ni siquiera se especifican. Es el resto de la molécula lo que determina las propiedades del polímero.

La polimerización en cadena muestra una marcada preferencia por una **adición de cabeza a cola,** en la cual la cabeza de un monómero se une a la cola del otro. (Obsérvese que de la adición de cabeza a cola de un etileno con un sustituyente, resulta un polímero en el que un carbono si y otro no tiene un sustituyente).

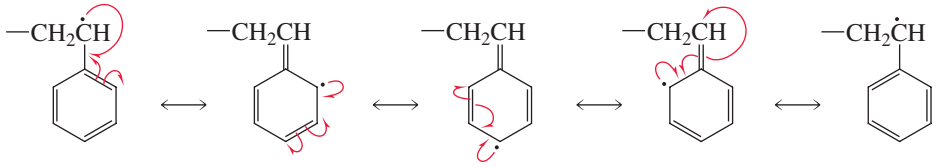




Hay dos factores que favorecen la adición de cabeza a cola: primero, que hay menos impedimento estérico en el carbono sp^2 no sustituido del alqueno, y por ello, el sitio de propagación lo atacará preferentemente.

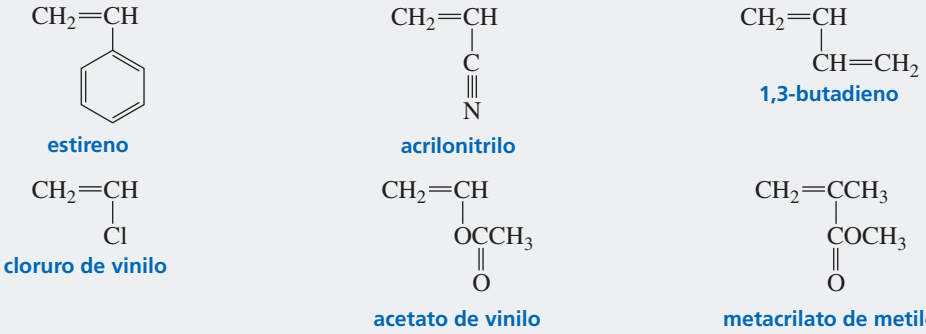


Segundo, que los radicales formados por adición al carbono sp^2 no sustituido se pueden estabilizar a través del sustituyente unido al otro carbono sp^2. Por ejemplo, cuando Z es un sustituyente fenilo, el anillo de benceno estabiliza el radical por deslocalización de electrones.



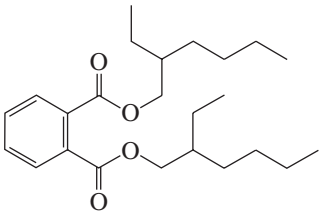
Los monómeros que polimerizan más rápidamente en una polimerización en cadena por radicales, son aquellos en los que el sustituyente Z es un grupo capaz de estabilizar las especies radicales por deslocalización de electrones y/o es un grupo inductor de electrones.

Tabla 15.2 Ejemplos de alquenos que polimerizan por radicales



La polimerización por radicales del metacrilato de metilo forma un plástico incoloro conocido como Plexiglás. La ventana más grande del mundo, está hecha de un única pieza de Plexiglás (16,5 m de largo, 5,5 m de alto y 33 cm de grueso) que sirve de acuario para tiburones y barracudas en la bahía de Monterey.

Ventanas de plexiglás.



ftalato de di–2–etilhexilo
un plastificante

Se puede disolver un plastificante en un polímero para hacerlo más flexible. El **plastificante** reduce las atracciones entre las cadenas del polímero, permitiendo que las cadenas se deslicen una sobre otra. El plastificante más utilizado es el ftalato de di-2-etilhexilo que se añade al poli(cloruro de vinilo) (un polímero bastante quebradizo) para fabricar productos tales como impermeables de vinilo, cortinas de baño o mangueras.

Una propiedad importante a considerar al escoger un plastificante es su permanencia (o sea, cómo permanece el plastificante en el polímero). El olor a «auto nuevo» que aprecian los dueños de un vehículo recién comprado es el olor del plastificante que se evapora de la tapicería. Cuando se ha evaporado una cantidad importante del plastificante de la tapicería, esta se vuelve quebradiza y se rompe.

El Teflón: un descubrimiento accidental

El Teflón es un polímero de tetrafluoroetileno (Tabla 15.1). En 1938, un científico necesitaba un poco de tetrafluoroetileno para la síntesis de lo que el esperaba sería un nuevo refrigerante. Cuando abrió el cilindro de tetrafluoroetileno, no salió ningún gas. Mediante pesada descubrió que el cilindro pesaba más que un cilindro idéntico vacío. De hecho, pesaba casi lo mismo que pesaría un cilindro lleno de tetrafluoroetileno. Maravillado por lo que contenía el cilindro, lo cortó y se encontró con un polímero resbaloso. Al investigar más el polímero, descubrió que era químicamente inerte a casi todo y no podía ser fundido. En 1961, se presentó al público la primera sartén con una capa antiadherente de Teflón («The Happy Pan»). El teflón también se utiliza como lubricante para reducir la fricción y en las tuberías que transportan productos químicos corrosivos.

PROBLEMA 1♦

¿Qué monómero utilizaría para formar cada uno de los siguientes polímeros?

a. $-CH_2\underset{Cl}{CH}CH_2\underset{Cl}{CH}CH_2\underset{Cl}{CH}CH_2\underset{Cl}{CH}CH_2\underset{Cl}{CH}-$

b. $-CH_2\underset{\underset{OCH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}=O\,CH_2\underset{\underset{OCH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}=O\,CH_2\underset{\underset{OCH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}=O\,CH_2\underset{\underset{OCH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}=O\,CH_2\underset{\underset{OCH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}=O\,CH_2\underset{\underset{OCH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}=O-$

c. $-CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2-$

PROBLEMA 2

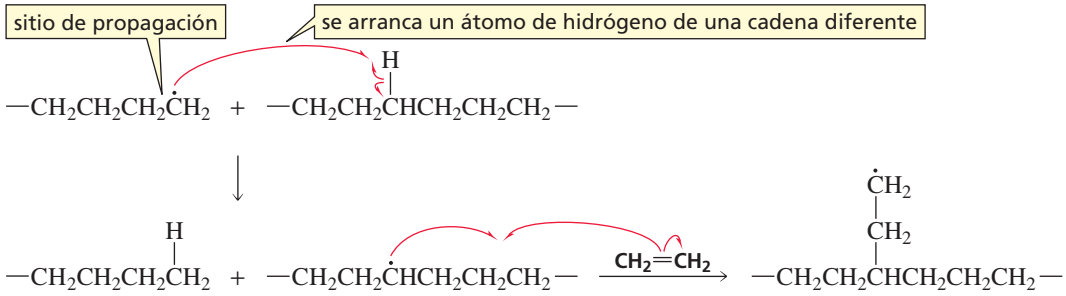
Dibuje un segmento de poliestereno que conenga dos uniones cabeza a cabeza, dos uniones cola a cola y dos uniones cabeza a cola.

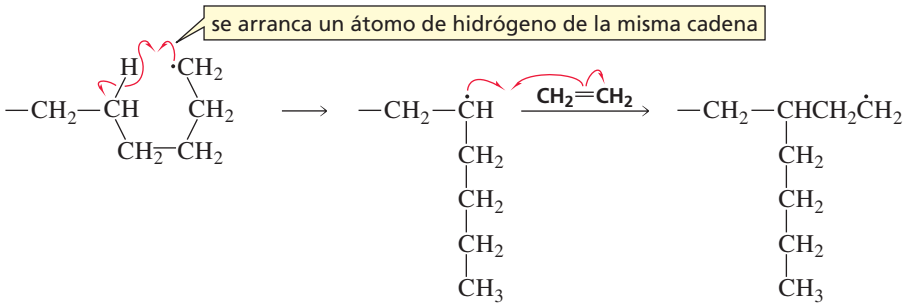
PROBLEMA 3

Muestre un mecanismo para la formación de un segmento de poli(cloruro de vinilo) que contenga tres unidades de cloruro de vinilo y sea iniciado por peróxido de hidrógeno.

Ramificación de las cadenas del polímero

Si el sitio de propagación arranca un átomo de hidrógeno de una cadena, puede crecer una ramificación de la cadena en dicho punto. El sitio de propagación puede arrancar un átomo de hidrógeno de otra cadena diferente o de la misma cadena de polímero.





El arrancar un átomo de hidrógeno de un carbono cercano al extremo de la cadena da lugar a la aparición de ramificaciones cortas, mientras que si arranca un átomo de hidrógeno de un carbono en el medio de la cadena se producen ramificaciones más largas. Las ramificaciones cortas son más propensas a formarse que las ramificaciones largas porque los extremos de las cadenas son más accesibles.

cadena con ramificaciones cortas cadena con ramificaciones largas

Los polímeros ramificados son más flexibles.

Las ramificaciones afectan las propiedades físicas del polímero de forma importante. Las cadenas sin ramificar se pueden empaquetar de forma más compacta que las cadenas ramificadas. Consecuentemente, el polietileno lineal (conocido como polietileno de alta densidad) es un plástico relativamente duro utilizado para la producción de materiales como prótesis de cadera; mientras que el polietileno ramificado (polietileno de baja densidad) es un polímero mucho más flexible, utilizado para bolsas de basura y bolsas de tintorería.

Símbolos de reciclaje

Cuando los plásticos se reciclan, deben separarse los distintos tipos, unos de otros. Para ayudar en la clasificación, muchos estados de EE.UU. exigen a los fabricantes poner símbolos de reciclaje en sus productos indicando el tipo de plástico utilizado, generalmente en el fondo de los recipientes de plástico. El símbolo consiste en tres flechas alrededor de uno de los siete números; una abreviatura debajo del símbolo indica el tipo de polímero del que está hecho el recipiente. Cuanto más bajo es el número en el centro del símbolo, más fácil es el reciclado del material: 1 (PET), significa poli(terftalato de etileno), 2 (HDPE), polietileno de alta densidad, 3 (V), poli(cloruro de vinilo), 4 (LDPE), polietileno de baja densidad, 5 (PP), polipropileno, 6 (PS), poliestireno, y 7 para el resto de los plásticos.

símbolos de reciclaje

PROBLEMA 4♦

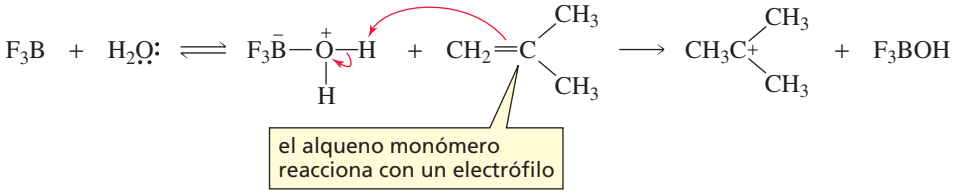
El polietileno se puede utilizar para producir sillas y balones de playa. ¿Cuál de estos artículos se fabrica con polietileno altamente ramificado?

Polimerización catiónica

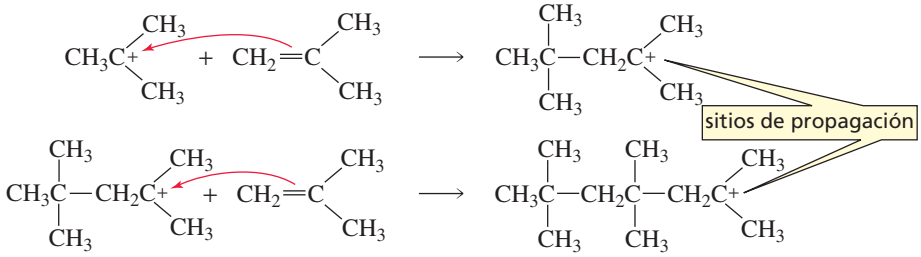
En la polimerización catiónica, el iniciador es un electrófilo (generalmente un protón) que se adiciona al monómero, convertiéndolo en un carbocatión. El iniciador no puede ser un ácido como el HCl porque su base conjugada (Cl^-) sería capaz de reaccionar con el carbocatión. El iniciador que se utiliza más frecuentemente en la polimerización catiónica es un compuesto con un octeto incompleto, como el BF_3 y agua. Obsérvese que la reacción sigue la regla que gobierna las reacciones de adición electrófila, es decir, el electrófilo iniciador (el protón) se adiciona el carbono sp^2 que esté unido a más hidrógenos (Sección 6.3).

MECANISMO DE LA POLIMERIZACIÓN CATIÓNICA

etapa de iniciación



etapas de propagación



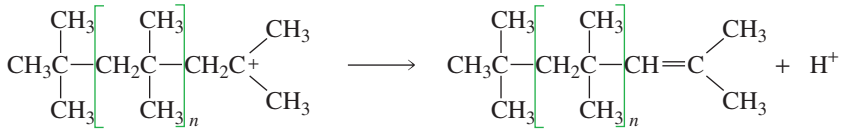
- El catión formado en la etapa de iniciación reacciona con un segundo monómero, formando un nuevo catión que reacciona de nuevo con un tercer monómero. En cada adición de un nuevo monómero a la cadena, el nuevo sitio de propagación cargado positivamente estará en el extremo de la unidad recientemente añadida.

La polimerización catiónica puede terminar por:

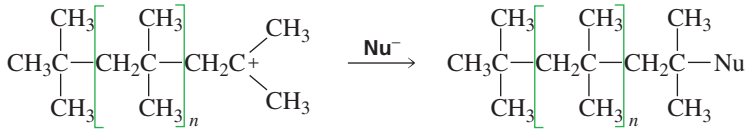
- pérdida de un protón
- adición de un nucleófilo al sitio de propagación
- una reacción de transferencia de cadena con el disolvente (XY).

etapas de terminación

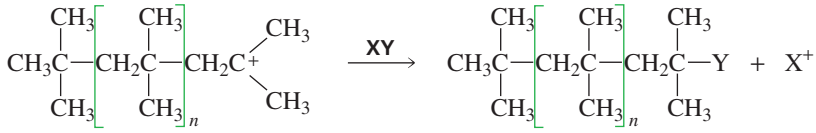
pérdida de un protón



reacción con un nucleófilo



reacción de transferencia de cadena con el disolvente



Los monómeros más apropiados para una polimerización catiónica son los que tienen sustituyentes que puedan estabilizar la carga positiva del sitio de propagación, sea

por hiperconjugación (primer compuesto de la Tabla 15.3; Sección 6.2) o por donación de electrones por resonancia (los otros dos compuestos en la tabla; Sección 7.9).

Tabla 15.3 Ejemplos de alquenos para polimerización catiónica

$CH_2{=}C(CH_3)_2$	$CH_2{=}CHOCH_3$	$CH_2{=}CH$–C$_6$H$_5$
isobutileno	metil vinil éter	estireno

PROBLEMA 5♦

Ordene los siguientes grupos de monómeros de mayor a menor capacidad para dar una polimerización catiónica.

a. $CH_2{=}CH$–C$_6$H$_4$–NO_2 $\quad$ $CH_2{=}CH$–C$_6$H$_4$–CH_3 $\quad$ $CH_2{=}CH$–C$_6$H$_4$–OCH_3

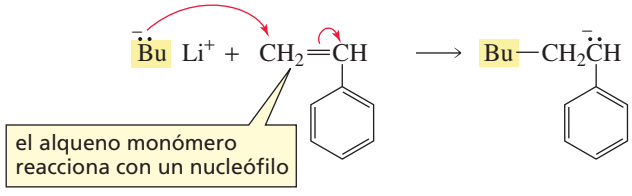
b. $CH_2{=}C(CH_3)CH_3$ $\quad$ $CH_2{=}CHOCH_3$ $\quad$ $CH_2{=}CHC(=O)OCH_3$

Polimerización aniónica

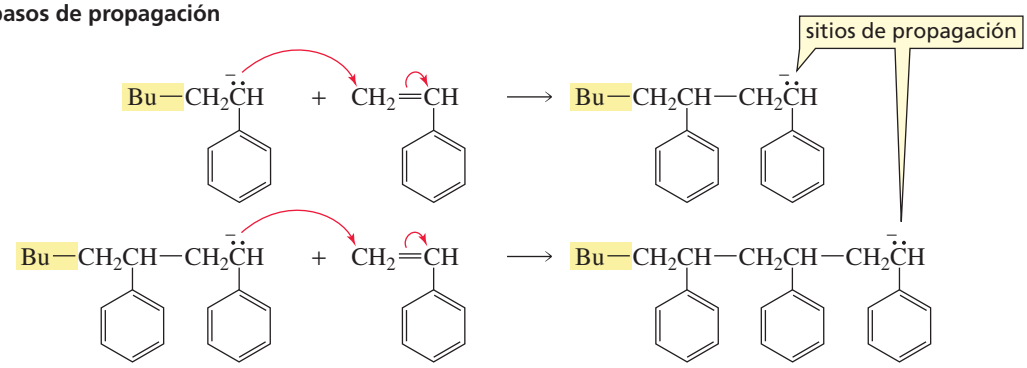
En la polimerización aniónica, el iniciador es un nucleófilo que reacciona con el monómero para formar un sitio de propagación que es un anión. Un ataque nucleófilo en el alqueno no ocurre con facilidad, porque los alquenos son ricos en electrones. Por lo tanto, el iniciador debe ser un buen nucleófilo, tal como el amiduro de sodio o el butil litio ($Bu^- Li^+$), y el alqueno debe contener un sustituyente que pueda inducir electrones por resonancia, lo cual disminuirá la densidad electrónica del doble enlace.

MECANISMO DE LA POLIMERIZACIÓN ANIÓNICA

etapa de iniciación



pasos de propagación

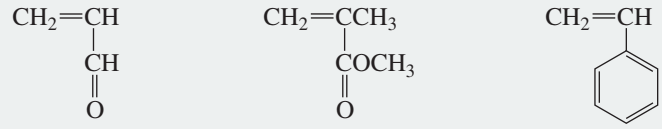


La cadena se puede terminar por reacción con una impureza en la mezcla de reacción. Si todas las impurezas son rigurosamente eliminadas, la cadena de propagación continuará hasta que todo el monómero se haya consumido. En este punto, el sitio de propagación estará todavía activo, por lo que la cadena de polimerización continuará si se adiciona más monómero al sistema. Estas cadenas sin terminar se llaman **«polímeros vivos»** porque las cadenas permanecen activas hasta que finalizan («mueren»).

Los polímeros vivos son más comunes en polimerización aniónica porque las cadenas no pueden terminarse por la pérdida de un protón del polímero (como ocurre en la polimerización catiónica) o por combinación de cadena (como ocurre en la polimerización radical).

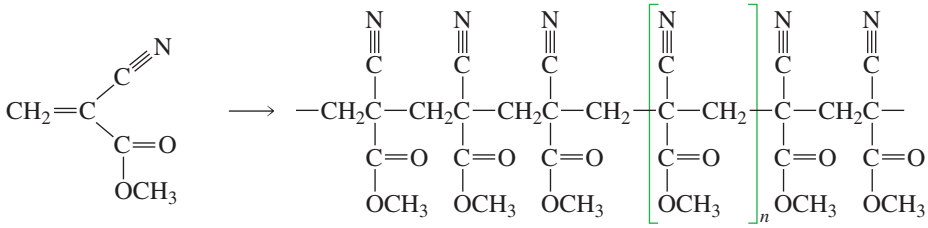
Los alquenos que experimentan polimerización por mecanismos aniónicos son aquellos que pueden estabilizar el sitio de propagación cargado negativamente por inducción de electrones por resonancia (Tabla 15.4).

Tabla 15.4 Ejemplos de alquenos con polimerización aniónica



acroleina — metacrilato de metilo — estireno

El Super Glue es un polímero de α-cianoacrilato de metilo. Como el monómero tiene dos grupos inductores de electrones, solo se requiere un nucleófilo moderadamente bueno para iniciar la polimerización aniónica, tal como el agua absorbida en la superficie. Casi todo el mundo ha experimentado esta reacción cuando una gota de Super Glue ha caído en sus dedos. Un grupo nucleófilo en la superficie de la piel inicia la reacción de polimerización, con el resultado de que los dedos pueden quedar firmemente pegados.

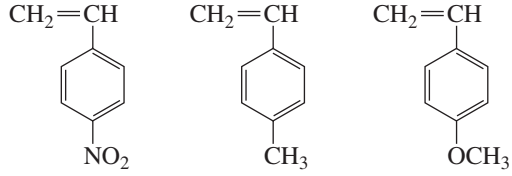


α-cianoacrilato de metilo — Super Glue®

La habilidad para formar enlaces covalentes con grupos en las superficies de los objetos para pegarlos, es lo que le da a Super Glue su asombrosa fortaleza. Los cirujanos utilizan polímeros similares al Super Glue (ésteres butílicos, isobutílicos u octílicos en lugar de metílicos) para cerrar heridas.

PROBLEMA 6♦

Ordene los siguientes grupos de monómeros de mayor a menor capacidad para experimentar una polimerización aniónica:

a. 

b. $CH_2{\approx}CHCH_3$ $CH_2{\approx}CHCl$ $CH_2{\approx}CHC{\equiv}N$

¿Qué determina el mecanismo?

Se ha visto que el sustituyente unido al alqueno determina el mecanismo de la polimerización en cadena. Los alquenos con sustituyentes que pueden estabilizar radicales, experimentan más rápidamente una polimerización por radicales; los alquenos con sustituyentes que donan electrones y pueden estabilizar cationes, dan una polimerización catiónica y los alquenos con grupos inductores de electrones que pueden estabilizar aniones, experimentan polimerización aniónica.

Algunos alquenos experimentan polimerización por más de un mecanismo. Por ejemplo, el estireno puede experimentar los mecanismos de polimerización por radicales, catiónica y aniónica porque el grupo fenilo puede estabilizar los radicales bencílicos, los cationes bencílicos y los aniones bencílicos. El mecanismo seguido para su polimerización depende de la naturaleza del iniciador elegido para comenzar la reacción.

PROBLEMA 7

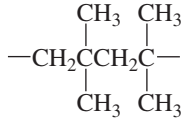
Explique, utilizando estructuras de resonancia, porque Super Glue se forma por polimerización aniónica.

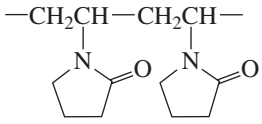
PROBLEMA 8♦

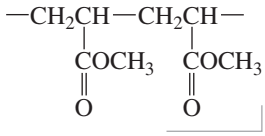
¿Por qué el metacrilato de metilo no experimenta polimerización catiónica?

PROBLEMA 9♦

¿Qué monómero y que tipo de iniciador se utilizaría para sintetizar cada uno de los siguientes polímeros?

a. 

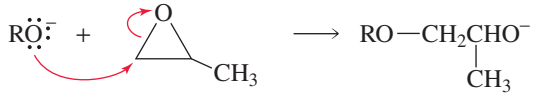
b. 

c. 

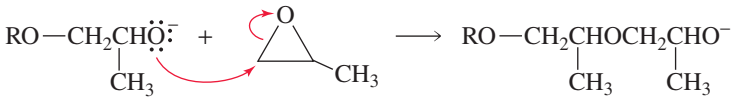
Polimerizaciones por apertura de anillo

Aunque el etileno y los etilenos sustituidos son los monómeros más comúnmente utilizados en la síntesis de polímeros mediante crecimiento de cadena, otros compuestos también pueden polimerizar. Por ejemplo los epóxidos puede experimentar polimerización en cadena, vía una reacción de apertura del anillo. Las reacciones de polimerización que involucran reacciones de apertura del anillo se llaman: **polimerizaciones por apertura de anillo.**

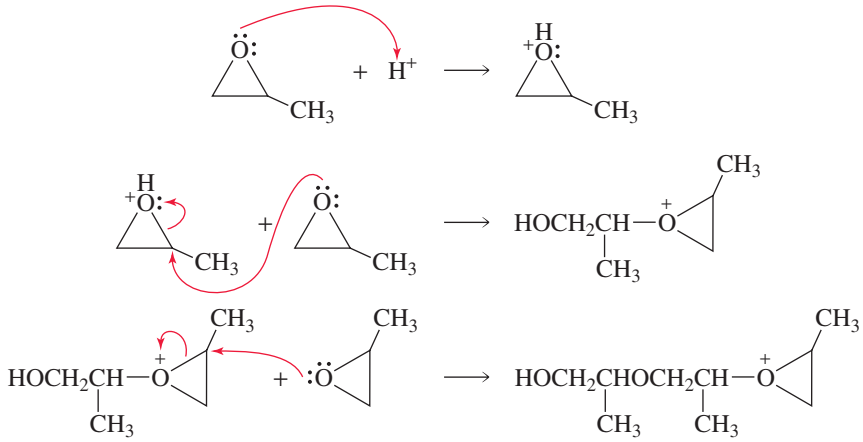
Si el iniciador es un nucleófilo, la polimerización ocurre por un mecanismo aniónico. A partir de lo que ya se conoce sobre las reacciones de los epóxidos, no debe sorprender que el nucleófilo ataque el carbono del epóxido menos impedido estéricamente (Sección 9.8).



óxido de propileno



Si el iniciador es un ácido, los epóxidos polimerizan por un mecanismo catiónico. Obsérvese que en medio ácido, el nucleófilo ataca el carbono del epóxido más sustituido (Sección 9.8).



PROBLEMA 10

Explique por qué, cuando el óxido de propileno experimenta una polimerización aniónica, el ataque nucleófilo tiene lugar en el carbono menos sustituido del epóxido, pero cuando experimenta una polimerización catiónica, el ataque nucleófilo ocurre en el carbono más sustituido.

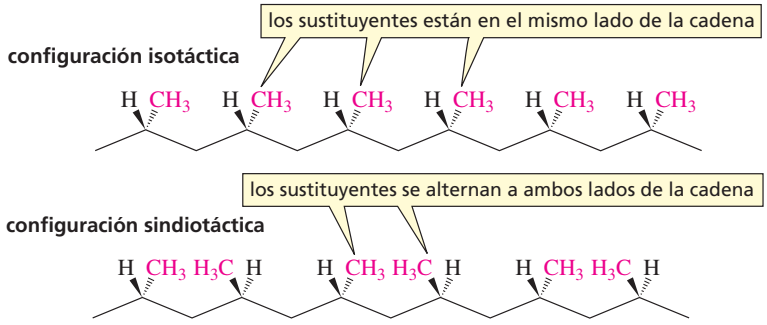
PROBLEMA 11

Muestre la polimerización del 1,2-epoxi-2-metilpropano por:

a. un mecanismo aniónico. **b.** un mecanismo catiónico.

15.3 ESTEREOQUÍMICA DE LA POLIMERIZACIÓN • CATÁLISIS DE ZIEGLER-NATTA

Los polímeros formados por etilenos monosustituidos pueden existir en tres configuraciones: isotáctico, sindiotáctico y atáctico. Un **polímero isotáctico** tiene todos sus sustituyentes en el mismo lado de la cadena de carbonos extendida (*iso* y *taxis* son los términos griegos para «el mismo» y «orden», respectivamente). En un **polímero sindiotáctico** (*sindio* significa «alterno»), los sustituyentes se alternan regularmente a ambos lados de la cadena de carbonos. Los sustituyentes en un **polímero atáctico** están orientados aleatoriamente.



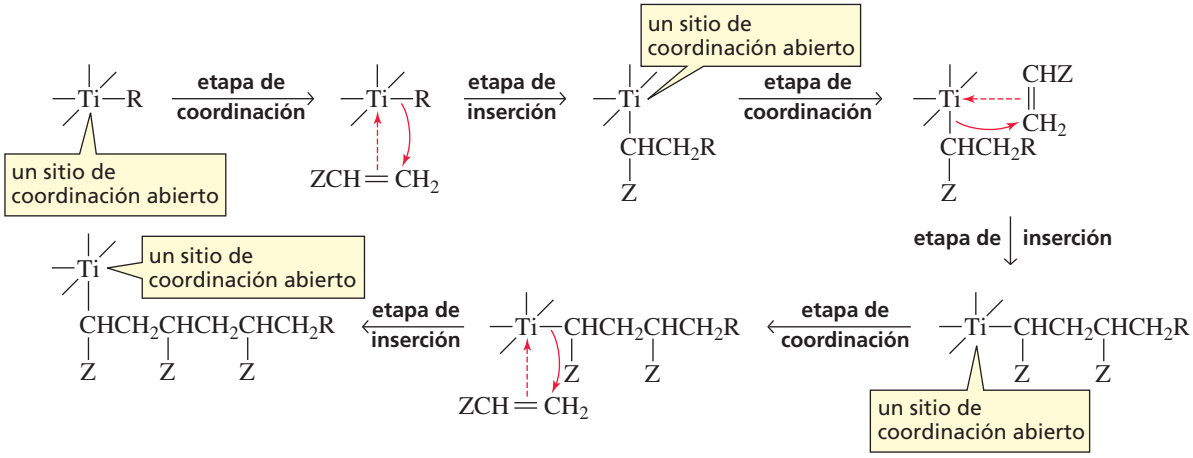
La configuración de un polímero afecta a sus propiedades físicas. Los polímeros con configuraciones isotáctica o sindiotáctica tienden a ser sólidos rígidos, porque colocan los sustituyentes en un orden regular que permite un empaquetamiento aún más regular. Los polímeros de configuración atáctica son más desordenados y no se empaquetan tan bien, por lo que son menos rígidos, y por tanto, más blandos.

En 1953, Karl Ziegler y Giulio Natta encontraron que la configuración de un polímero podía ser controlada, si el extremo en crecimiento de la cadena y el monómero entrante estaban coordinados con un iniciador de aluminio-titanio. Estos iniciadores se conocen como **catalizadores de Ziegler-Natta.** Que la cadena sea isotáctica o sindiotáctica depende del catalizador en particular que se utilice. Estos catalizadores revolucionaron el campo

de la química de polímeros porque permiten la síntesis de polímeros más fuertes y rígidos que poseen mayor resistencia al agrietamiento y al calor.

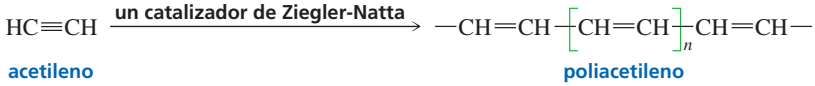
El mecanismo de la polimerización de un etileno sustituido, con catálisis de Ziegler-Natta, se muestra a continuación.

MECANISMO DE LA POLIMERIZACIÓN DE UN ETILENO SUSTITUIDO CON CATÁLISIS DE ZIEGLER-NATTA



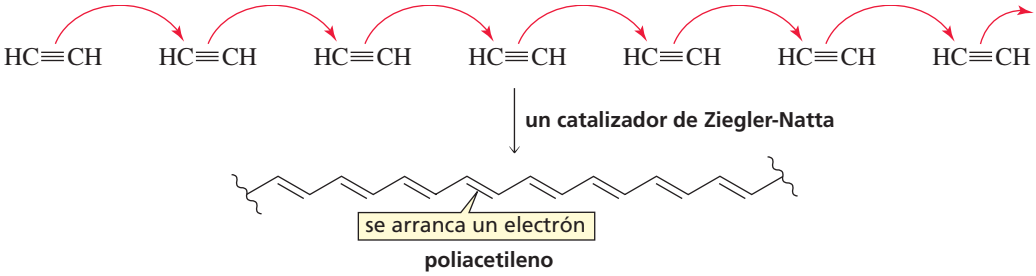
- El monómero forma un complejo con el titanio (flecha discontinua) en un sitio abierto de coordinación, es decir, un sitio disponible para aceptar electrones.
- El alqueno coordinado se inserta entre el titanio y el polímero en crecimiento (R), alargando la cadena del polímero.
- Como se abre un nuevo sitio de coordinación durante la inserción del monómero, el proceso se repite una y otra vez.

El poliacetileno es otro polímero preparado por un proceso Ziegler-Natta. Se puede convertir en un **polímero conductor** porque sus dobles enlaces conjugados en el poliacetileno, permite el transporte de electrones a través de su estructura principal por lo que muchos electrones pueden ser sustraídos de, o agregados a esta estructura (Sección 15.4).

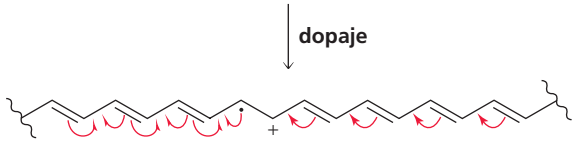


15.4 COMPUESTOS ORGÁNICOS QUE PUEDEN CONDUCIR LA ELECTRICIDAD

Para que un compuesto orgánico pueda conducir la electricidad, sus electrones deben estar deslocalizados, de forma que puedan moverse a través del compuesto como lo hacen los electrones en un alambre de cobre. El primer compuesto orgánico capaz de conducir la electricidad fue preparado por polimerización del acetileno utilizando un catalizador de Ziegler-Natta.



Los electrones en el poliacetileno no son capaces de moverse lo suficiente a lo largo de la cadena, como para conducir bien la electricidad. Sin embargo, si unos pocos electrones son arrancados o agregados a la cadena (proceso llamado «dopaje»), entonces los electrones se pueden mover por la cadena y el polímero (con algunos refinamientos) puede conducir la electricidad tan bien como lo hace el cobre.



El poliacetileno es muy sensible al aire y la humedad, lo cual limita sus aplicaciones tecnológicas. Sin embargo, se han desarrollado muchos otros polímeros conductores; todos ellos tienen una cadena con doble enlaces conjugados.

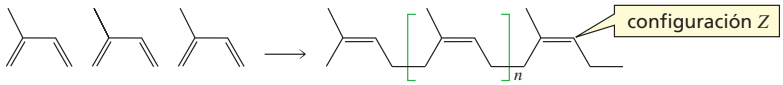
Una propiedad importante de los polímeros conductores es que son muy ligeros. Por ello se utilizan para recubrir aviones, para prevenir que un rayo pueda dañar el interior de la aeronave. La acumulación de electricidad estática se puede evitar recubriendo el aislante con una delgada capa de polímero conductor. Los polímeros conductores también se utilizan en los dispositivos LED (diodo emisor de luz, por sus siglas en inglés). Los LED emiten luz en respuesta a una corriente eléctrica (un proceso conocido como electroluminiscencia). Los LED se utilizan para dispositivos a todo color en pantallas planas de televisión, teléfonos móviles y en los páneles de instrumentos de automóviles y aviones. Próximas investigaciones llevarán a muchas otras aplicaciones de los polímeros conductores. Una de ellas es el desarrollo de «estructuras inteligentes», tales como palos de golf que se adapten al estilo de golpe del golfista. Ya se han creado esquís inteligentes que no vibran mientras se esquía.

15.5 POLIMERIZACIÓN DE DIENOS • CAUCHO NATURAL Y SINTÉTICO

Cuando se corta la corteza del árbol del caucho brota un líquido blanco y pegajoso. Este mismo líquido se encuentra en los tallos de los dientes de león y del algondoncillo. De hecho, más de 400 plantas producen esta sustancia. El material pegajoso es el latex, una suspensión de partículas de caucho en agua. Su función biológica es proteger a la planta cuando tiene una herida, cubriendo la incisión como una especie de vendaje.

recolección de látex de un árbol del caucho

El caucho natural es un polímero de 2-metil-1,3-butadieno, también conocido como isopreno. En promedio una molécula de caucho contiene 5.000 unidades de isopreno.



unidades de isopreno → **(*Z*)-poli(2-metil-1,3-butadieno)**
caucho natural

Todos los dobles enlaces en el caucho natural tienen configuración *Z*. El caucho es un material impermeable al agua porque sus enredadas cadenas de hidrocarburos no poseen afinidad por el agua. Charles Macintosh fue el primero en usar el caucho como recubrimiento para fabricar impermeables.

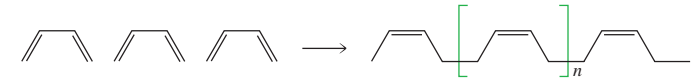
La gutta-percha (de las palabras malayas *getah* que significa «goma» y *percha,* que significa «árbol») es un isómero del caucho presente en la naturaleza en el cual todos los dobles enlaces tienen configuración *E*. Al igual que el caucho, la gutta-percha es secretada por ciertos árboles, pero es mucho menos común. La gutta-percha es el material de relleno que utilizan los dentistas en los canales de las raíces. En algún momento se utilizó para las carcasas de las pelotas de golf. Actualmente no se utiliza porque en los inviernos fríos se vuelve quebradiza y tiende a partirse por el impacto.

PROBLEMA 12

Dibuje un segmento corto de gutta-percha.

Imitando a la naturaleza, los científicos han aprendido a hacer cauchos sintéticos con propiedades adaptadas para satisfacer las necesidades humanas. Estos materiales tienen ciertas propiedades del caucho natural, incluyendo impermeabilidad y elasticidad, pero poseen algunas propiedades mejoradas como: mayor dureza, más flexibilidad y mayor durabilidad que el caucho natural.

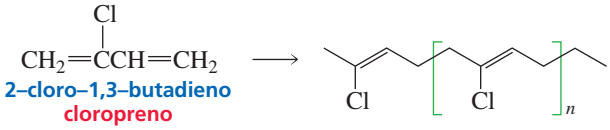
Un caucho sintético, en el cual todos los dobles enlaces son *cis*, se obtiene al polimerizar el 1,3-butadieno.



monómeros de 1,3-butadieno

(*Z*)-poli(1,3–butadieno)
un caucho sintético

El neopreno es un caucho sintético obtenido al polimerizar 2-cloro-1,3-butadieno. Se utiliza para hacer trajes de buceo, suelas de zapatos, llantas, mangueras y recubrir tejidos.



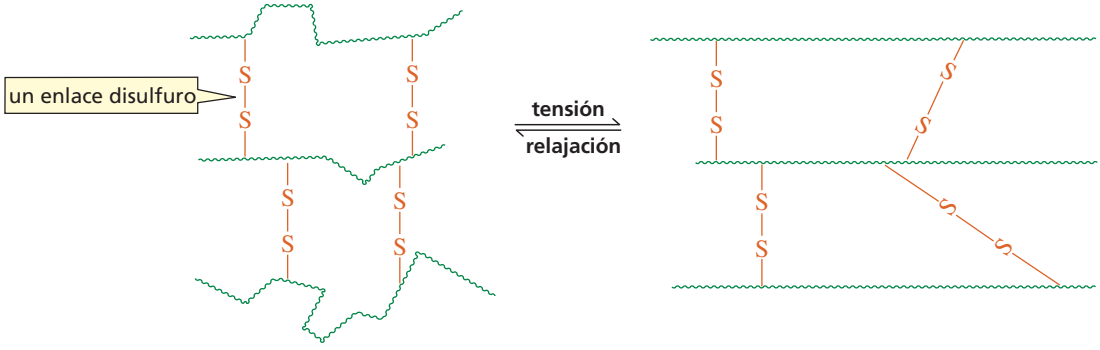
2–cloro–1,3–butadieno
cloropreno

neopreno

Un problema común, tanto en los cauchos naturales como sintéticos es que los polímeros son suaves y pegajosos. Sin embargo, se pueden endurecer mediante *vulcanización*. Charles Goodyear descubrió este proceso mientras estudiaba formas de mejorar las propiedades del caucho. Accidentalmente derramó una mezcla de caucho y azufre en una estufa caliente. Para su sorpresa la mezcla se volvió dura pero flexible. A este proceso de calentar caucho con azufre le llamó vulcanización, haciendo mención a Vulcano, el dios romano del fuego.

El calentamiento de caucho con azufre ocasiona **entrecruzamientos** de las cadenas separadas del polímero a través de enlaces disulfuro (Figura 15.1). Así, las cadenas vulcanizadas se unen covalentemente unas con otras en una molécula gigante. Debido a que las cadenas tienen dobles enlaces, poseen dobleces y curvaturas que les permiten tensarse. Cuando el caucho se tensa, las cadenas se estiran en la dirección de tensión. El entrecruzamiento evita que el caucho se desgarre cuando es tensado; más aún el entrecruzamiento provee una estructura de referencia para que el material regrese a su forma original cuando la fuerza que ejerce la tensión haya cesado.

Cuanto mayor sea el grado de entrecruzamiento, más rígido es el polímero.



◀ Figura 15.1
La rigidez del caucho aumenta con el entrecruzamiento de cadenas del polímero con enlaces disulfuro. Cuando el caucho se tensa, las cadenas orientadas aleatoriamente se orientan en la dirección de la tensión.

Las propiedades físicas del caucho pueden ser controladas regulando la cantidad de azufre utilizado en la vulcanización. El caucho obtenido con 1 %-3 % de azufre es más suave y elástico y se utiliza en bandas de goma. El caucho obtenido con un 3 % a 10 % de azufre es más rígido y se utiliza para fabricar ruedas de automóvil. El nombre de Goodyear se puede encontrar en muchas ruedas que se venden hoy en día. La historia del caucho es un ejemplo de un científico usando materiales naturales y encuentra modos de mejorar sus propiedades con aplicaciones de utilidad.

PROBLEMA 13

a. Dibuje tres segmentos de polímero que se formarían de la polimerización 1,4 del 1,3–butadieno en el cual todos los dobles enlaces son *trans*.

b. Dibuje tres segmentos de polímero que se formarían de la polimerización 1,2 del 1,3–butadieno.

15.6 COPOLÍMEROS

Los polímeros que se han visto son **homopolímeros** (están formados por un solo tipo de monómero). A menudo, se utilizan dos o más monómeros diferentes para formar un **copolímero.** Al aumentar el número de monómeros diferentes para obtener un copolímero aumenta radicalmente el número de copolímeros diferentes que se pueden formar. Incluso, si solo se utilizan dos tipos de monómeros, se pueden preparar copolímeros con propiedades muy diferentes con solo variar las cantidades de cada monómero. Tanto los polímeros en cadena como los polímeros por etapas pueden ser copolímeros. Muchos de los polímeros sintéticos utilizados hoy en día son copolímeros. La Tabla 15.5 muestra algunos copolímeros y los monómeros que se utilizan en su síntesis.

Existen varios tipos de copolímeros. En un **copolímero alternado,** los dos monómeros alternan. Un **copolímero en bloque** consiste en bloques alternados que contienen un determinado tipo de monómero. Un **copolímero al azar** tiene una distribución aleatoria de sus monómeros. Un **copolímero de injerto** contiene ramificaciones derivadas de un monómero insertadas en un esqueleto estructural derivado de otro monómero. Estas diferencias estructurales aumentan el rango de propiedades físicas posibles para los científicos que diseñan copolímeros.

un copolímero alternado ABABABABABABABABABABABABA

un copolímero en bloque AAAAABBBBBAAAAABBBBBAAA

un copolímero al azar AABABABBABAABBABABBAAAB

un copolímero de injerto

```
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
   B     B     B
   B     B     B
   B     B     B
   B     B     B
   B     B     B
   B     B     B
```

Tabla 1.1 Distribución de los electrones en las primera 4 capas que rodean el núcleo

Monómeros	Nombre del copolímero	Aplicaciones
$CH_2{=}CH(Cl)$ (cloruro de vinilo) + $CH_2{=}CCl_2$ (cloruro de vinilideno)	Saran	film para alimentos
$CH_2{=}CH(C_6H_5)$ (estireno) + $CH_2{=}CH(C{\equiv}N)$ (acrilonitrilo)	SAN	portaobjetos del lavaplatos, partes de la aspiradora
$CH_2{=}CH(C{\equiv}N)$ (acrilonitrilo) + $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$ (1,3-butadieno) + $CH_2{=}CH(C_6H_5)$ (estireno)	ABS	parachoques, cascos para motoristas, cabezas de los palos de golf, maletas
$CH_2{=}C(CH_3)_2$ (isobutileno) + $CH_2{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$ (isopreno)	Caucho butílico	interior de tuberías, balones, artículos deportivos inflables

Nanocontenedores

Los científicos han sintetizado los copolímeros en bloque que forman las micelas (Sección 20.3). Estos copolímeros esféricos están actualmente siendo investigados por sus posibles aplicaciones como nanocontenedores (10-100 nanómetros de diámetro) para dispensar fármacos insolubles en agua a las células. Esta estrategia permitiría que llegase a la célula una mayor concentración del medicamento del que se puede disponer en el medio acuoso natural. Además, al direccionar el medicamento a un determinado tipo de células se disminuye la dosis requerida del fármaco.

PROBLEMA 14

Dibuje cuatro segmentos de SAN, un polímero alternado.

15.7 POLÍMEROS POR ETAPAS

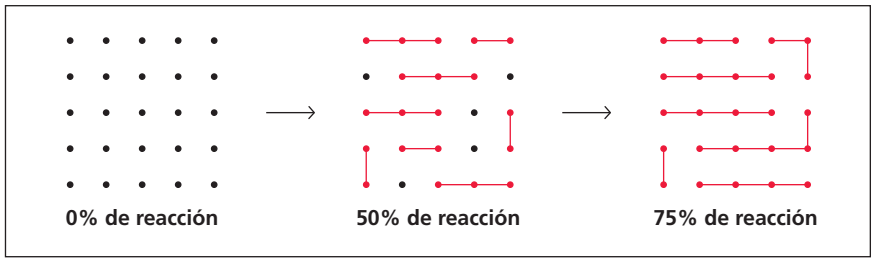
Los **polímeros por etapas** se forman por la reacción intermolecular de moléculas con un grupo funcional en cada extremo. Cuando el grupo funcional reacciona, en la mayoría de los casos se pierde una pequeña molécula como H_2O, alcohol ó HCl. Esto explica que a estos polímeros se les llame *polímeros de condensación* (Sección 13.6).

Un polímero por etapas se puede formar por la reacción de un único compuesto bifuncional que posee dos grupos funcionales distintos: A y B. El grupo funcional A de una molécula reacciona con el grupo funcional B de la otra para formar el compuesto (A—X—B) que inicia la polimerización.

Un polímero por etapas puede formarse por la reacción de dos compuestos bifuncionales. Uno contiene dos grupos funcionales A y el otro contiene dos grupos funcionales B. El grupo funcional A reacciona con el grupo funcional B para formar el compuesto A—X—B que inicia la polimerización.

Los polímeros por etapas se obtienen al combinar moléculas que tienen grupos funcionales en cada uno de sus extremos

La formación de polímeros por etapas, a diferencia de la formación de polímeros en cadena, no ocurre mediante reacciones en cadena. Dos monómeros cualquiera (o cadenas cortas) pueden reaccionar. El progreso de una reacción de polimerización por etapas se muestra de forma esquematizada en la Figura 15.2. Cuando se ha completado un 50 % de la reacción (se han formado 12 enlaces entre 25 monómeros), los productos de la reacción son dímeros y trímeros. Incluso a un avance del 75 %, no se han formado largas cadenas. Esto significa que si la polimerización por etapas está planificada para obtener polímeros de cadenas largas, se deben obtener rendimientos muy altos. Se verá que las reacciones involucradas en la polimerización por etapas son relativamente simples (formación de ésteres y amidas). Sin embargo, los químicos de polímeros invierten grandes esfuerzos para desarrollar métodos de síntesis y procesos que den lugar a la obtención de polímeros de alto peso molecular.



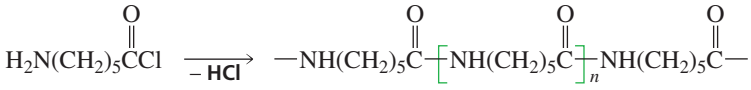
▲ **Figura 15.2**
Avance de una reacción de polimerización por etapas.

15.8 CLASES DE POLÍMEROS POR ETAPAS

Poliamidas

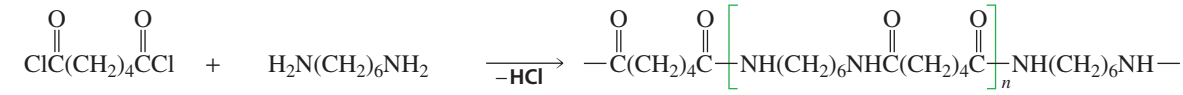
El nylon 6 es un ejemplo de polímero por etapas formado por un monómero con dos grupos funcionales diferentes. El grupo cloruro de acilo de un monómero reacciona con el grupo amino de otro monómero para formar una amida (Sección 11.7). Así, el nylon es una **poliamida.**

Este tipo particular de nylon se denomina nylon 6, porque esta formado a partir de la polimerización del cloruro de 6-aminohexanoilo, un compuesto que contiene seis carbonos.



cloruro de 6–aminohexanoilo — nylon 6, una poliamida

Una poliamida relacionada, el nylon 66, es un ejemplo de un polímero por etapas formado por dos monómeros bifuncionales diferentes (el cloruro de adipoilo y la 1,6–hexanodiamina. Se le llama nylon 66 porque los dos reactivos de partida tienen 6 carbonos.



cloruro de adipoilo — 1,6-hexanodiamina — nylon 66

Nylon sacado de un vaso de precipitados que contiene cloruro de adipoilo y 1,6-hexanodiamina.

Al principio, el nylon se usó mucho en textiles y en alfombras. Debido a su resistencia a la tensión, también se utilizó en cuerdas de alpinismo, cabos de pesca y como sustituto para metales en cojinetes de apoyo y engranajes. La gran utilidad del nylon precipitó una búsqueda de otras nuevas «súper fibras» con superfuerza y superresistencia al calor.

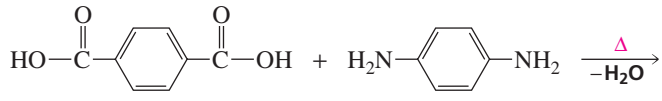
PROBLEMA 15♦

a. Dibuje un segmento corto de nylon 4. **b.** Dibuje un segmento corto de nylon 44.

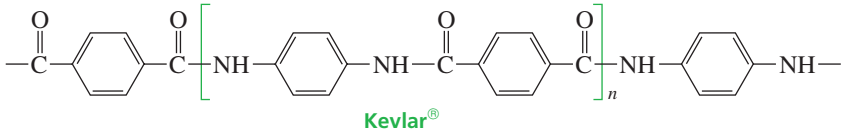
PROBLEMA 16

Escriba una ecuación que explique qué pasará si una científica que trabaja en el laboratorio derrama una disolución acuosa de ácido sulfúrico sobre su cuerda de nylon 66.

Al kevlar se le llama superfibra debido a su fuerza; es una poliamida aromática. A las poliamidas aromáticas se les llama **aramidas.**



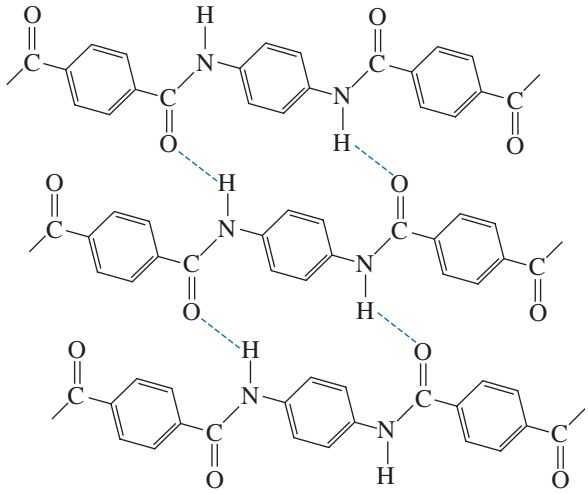
ácido 1,4–bencenodicarboxílico — 1,4–diaminobenceno



Kevlar®, una aramida

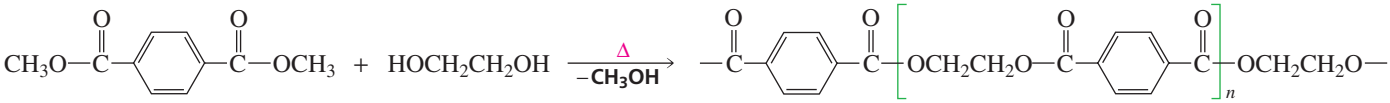
cuerda de nylon

El Kevlar debe su fortaleza a la forma en la que interactúan las cadenas individuales de polímero entre sí. Las cadenas están enlazadas mediante enlaces de hidrógeno, formando una estructura de tipo lámina. El Kevlar es cinco veces más fuerte que el acero si se comparan masas iguales. Los cascos del ejército están hechos de Kevlar; también se utiliza para chalecos antibalas ligeros, partes de automóviles, esquies de alto rendimiento, las cuerdas utilizadas en la misión Mars Pathfinder y las velas de alto rendimiento utilizadas en la Copa de América. Debido a que es estable a muy altas temperaturas, se utiliza en los trajes protectores que visten los bomberos.



Poliésteres

El Dacrón es el miembro más común de este grupo de polímeros por etapas, llamados **poliésteres** (polímeros que contienen muchos grupos éster). Los poliésteres se utilizan para prendas de vestir y son los responsables de la resistencia a las arrugas de muchas telas. El Dacrón se prepara por transesterificación del tereftalato de dimetilo con etilenglicol (Sección 11.8). La durabilidad y la resistencia a la húmedad de este polímero contribuyen a sus cualidadess de «lavar y poner». Debido a que el PET es liviano, se utiliza también para las botellas transparentes de los refrescos.

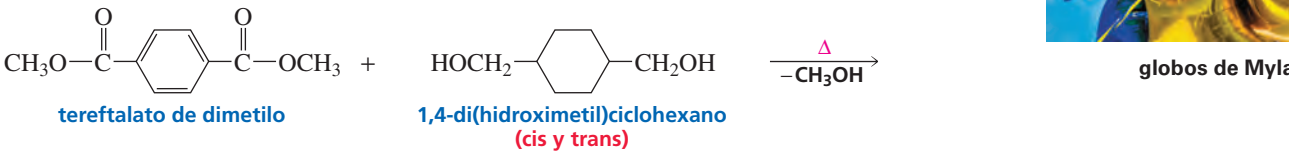


tereftalato de dimetilo — 1,2-etanodiol (etilenglicol) — tereftalato de polietileno (PET) — Dacron® un poliéster

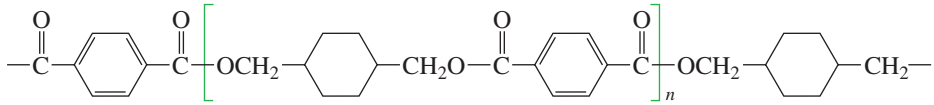
El poli(tereftalato de etileno) también se puede procesar en forma de filme conocido como Mylar. Mylar es resistente a los desgarres y cuando se procesa posee una resistencia a la tensión cercana a la del acero. Se utiliza en la fabricación de cintas magnéticas para grabación y para velas de barcos. El Mylar aluminizado se utilizó para hacer el satélite Echo que se colocó en órbita alrededor de la tierra como un gran reflector de señales de microondas.

globos de Mylar

El poliéster Kodel también se forma por una reacción de transesterificación. El rígido poliéster hace que la fibra tenga una sensación áspera al tacto que se puede suavizar al mezclarlo con lana o algodón.



tereftalato de dimetilo — 1,4-di(hidroximetil)ciclohexano (cis y trans)



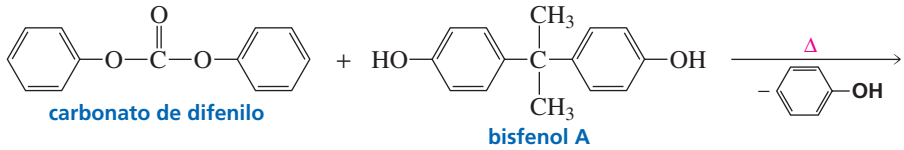
Kodel®

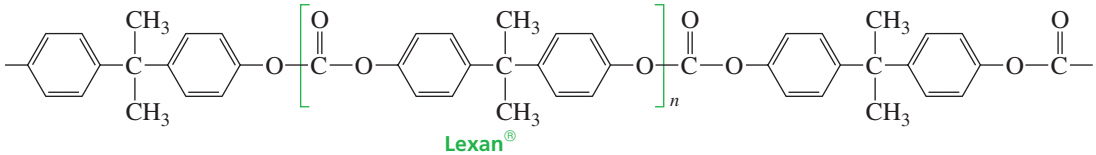
PROBLEMA 17

¿Qué le pasa a unos pantalones de poliéster si una disolución acuosa de NaOH se derrama sobre ellos?

Pilotos de Lexan en un automóvil

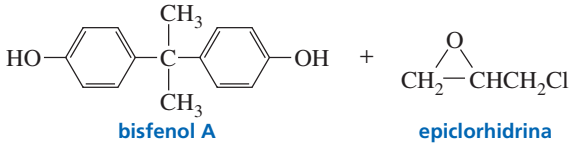
Los poliésteres con dos grupos OR enlazados al mismo carbono se conocen como **policarbonatos.** El Lexan es un policarbonato producido por transesterificación de cabonato de difenilo con bisfenol A, es un polímero fuerte y transparente utilizado para focos de automóviles, ventanas a prueba de balas y luces de semáforos. En años recientes, los policarbonatos se han vuelto importantes para la industria de los automóviles y la fabricación de discos compactos.

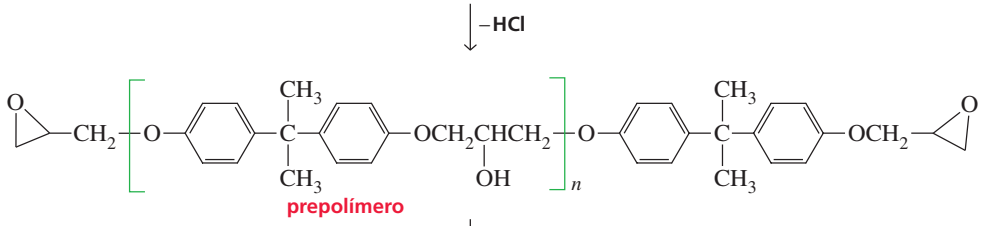


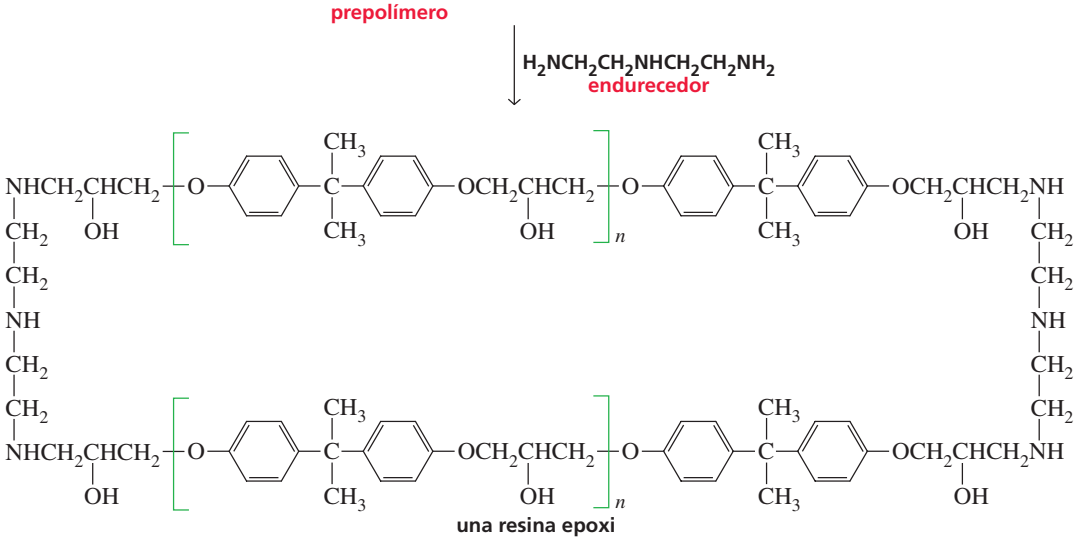


Resinas epoxi

Las **resinas epoxi** son los adhesivos más fuertes que se conocen; son sistemas muy entrecruzados. Se pueden adherir a casi cualquier superficie y resisten disolventes y temperaturas extremas. El cemento epoxi se compra como un kit que contiene un *prepolímero* de bajo peso molecular (el más común es un copolímero de bisfenol A y epiclorhidrina) y un *endurecedor* que reacciona cuando se mezclan para formar un polímero entrecruzado.







Preocupaciones de salud: el bisfenol A y los ftalatos

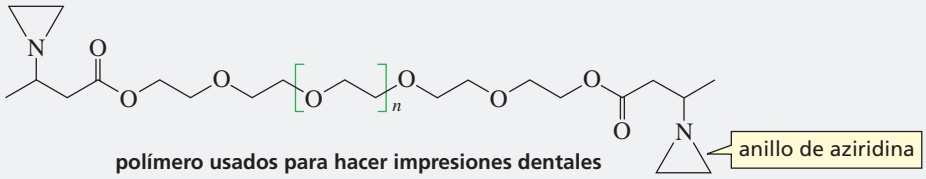
Estudios con animales han generado preocupaciones sobre la exposiscón humana al bisfenol A y los ftalatos. Las ratas gestantes expuestas a bisfenol A mostraron, de tres a cuatro veces más, incidencia de lesiones precancerosas en sus conductos mamarios. El Bisfenol A (BPA por sus siglas en inglés) se utiliza en la manufactura de policarbonatos y de resinas epoxi. A pesar de que no hay evidencia de que el bisfenol A tenga un efecto adverso en humanos, la mayoría de los fabricantes de policarbonato han detenido su uso, y actualmente se pueden conseguir botellas de agua libres de BPA en las tiendas.

Se ha encontrado que los ftalatos son disruptores endocrinos (lo que significa que pueden alterar el balance apropiado de las hormonas), por lo tanto el principal riesgo que suponen es el desarrollo del feto. Es difícil evitar los ftalatos porque muchos artículos lo contienen (por ejemplo, los revestimientos de las latas de aluminio que contienen comida o bebidas).

Diseño de polímeros

Hoy en día los polímeros se diseñan para afrontar necesidades cada vez más exigentes y específicas. Por ejemplo, el polímero utilizado para hacer impresiones dentales debe ser lo suficientemente blando al inicio para moldearse alrededor de los dientes y debe volverse lo suficientemente duro para mantener una forma fija.

El polímero más usado para impresiones dentales contiene aziridina, un anillo de tres átomos que reacciona formando entrecruzamientos entre las cadenas. Como los anillos de aziridina no son muy reactivos, los entrecruzamientos ocurren relativamente lentos, así la mayor parte del endurecimiento del polímero no ocurre hasta que el polímero se saca de la boca del paciente.



polímero usados para hacer impresiones dentales

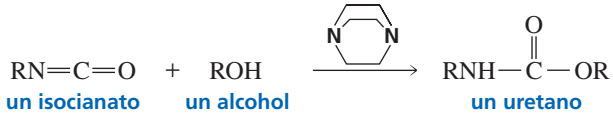
PROBLEMA 18

a. Proponga un mecanismo para la formación del prepolímero formado por bisfenol A y epiclorhidrina.

b. Proponga un mecanismo para la reacción del prepolímero con el endurecedor.

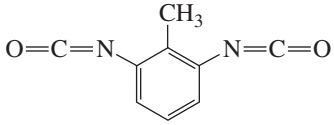
Poliuretanos

Un **uretano** (también se les llama carbamatos) es un compuesto que tiene un grupo OR y un grupo NHR unido al mismo carbono carbonilo. Los uretanos se pueden preparar tratando isocianato con alcohol, en presencia de un catalizador como una amina terciaria.



Uno de los **poliuretanos** más comunes (polímeros que contienen grupos uretanos) se prepara por polimerización del 2,6–diisocianato de tolueno y etilenglicol. Si la reacción se realiza en presencia de un agente de expansión, el producto es una espuma de poliuretano. Los agentes de expansión son gases como el nitrógeno o el dióxido de carbono. Las espumas de poliuretano se utilizan en el relleno de muebles, ropa de cama, alfombras y aislamiento. Obsérvese que los poliuretanos se preparan de diisocianatos y dioles, son los únicos polímeros por etapas de los mostrados en este capítulo, en los que no se pierde una pequeña molécula durante la polimerización.

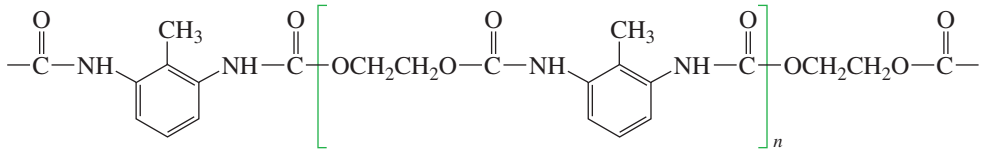
espuma de poliuretano



diisocianato de tolueno

+ $HOCH_2CH_2OH$ ⟶

etilenglicol



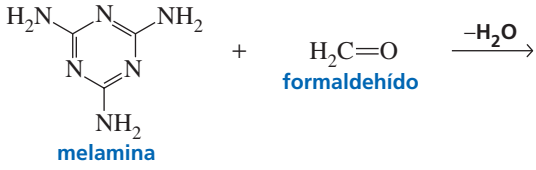
un poliuretano

Uno de los usos más importantes de los poliuretanos es en tejidos elásticos como la Licra (conocida genericamente como spandex). Estos tejidos son copolímeros en bloque en los cuales parte de los segmentos del polímero son poliuretanos, parte poliésteres y parte poliéteres. Siempre están mezclados con algodón o lana. Los bloques de poliuretano son rígidos y cortos, como un tejido; los bloques de poliésteres y poliéteres son flexibles y largos, apostando las propiedades elásticas. Cuando se tensan, los bloques suaves, que están entrecruzados con los bloques duros, se vuelven altamente ordenados. Cuando la tensión se libera, regresan a su estado previo.

Polímeros entrecruzados

Se pueden obtener materiales muy rígidos entrecruzando las cadenas del polímero. Cuanto mayor es el grado de entrecruzamiento, más rígido es el polímero. Una vez endurecido, no se puede fundir por calentamiento porque el entrecruzamiento introduce enlaces covalentes y no fuerzas de Van der Waals. El entrecruzamiento reduce la movilidad de las cadenas de polímero, haciendo que el polímero sea más quebradizo.

El Melmac es un polímero de melamina y formaldehído altamente entrecruzado, es un material duro y resistente a la humedad. Como es incoloro, se puede convertir en materiales con colores pastel. Se utiliza para hacer contrachapado de superficies y platos ligeros.

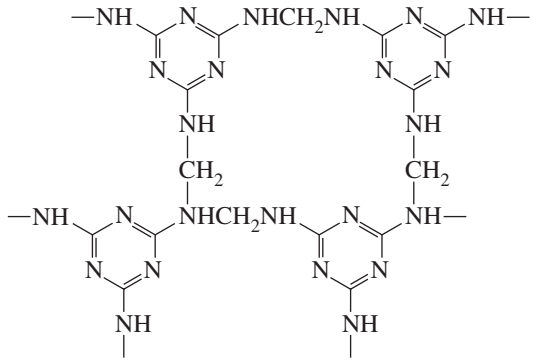


melamina

+ $H_2C{=}O$

formaldehído

$\xrightarrow{-H_2O}$



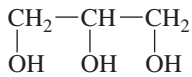
Melmac®

PROBLEMA 19

Proponga un mecanismo para la formación de Melmac.

PROBLEMA 20

Explique por qué, cuando se agrega una pequeña cantidad de glicerina a la mezcla en reacción de 2,6-diisocianato de tolueno y etilenglicol durante la síntesis de espuma de poliuretano, se obtiene una espuma mucho más rígida.

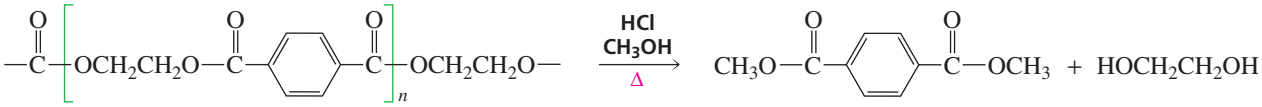


glicerina

15.9 POLÍMEROS RECICLABLES

En la Sección 15.2 se ha visto que a los polímeros se les asigna un número de 1 a 6 que indica la facilidad con la que ese tipo de polímero se puede reciclar (cuanto más bajo el número más fácil es su reciclaje). Desafortunadamente, solo los polímeros con los números más bajos: PET (1), utilizado para botellas de bebidas gaseosas, y HDPE (2), un polímero más denso utilizado para jugos y botellas de leche, se reciclan en cantidad significativa. Estas cantidades suponen menos del 25 % de todos los polímeros. Los otros se encuentran en los vertederos.

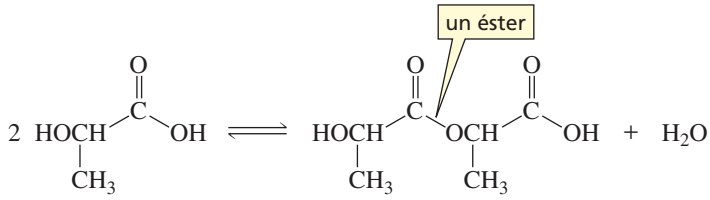
El PET se recicla por calentamiento del polímero en una disolución ácida con metanol. Esta reacción de transesterificación (Sección 11.8) es la reacción inversa a la transesterificación que formó el polímero (página 517). Debido a que los productos de PET reciclado son los monómeros utilizados en su fabricación, los productos se reciclan para fabricar más PET.



poli(tereftalato de etileno) PET — tereftalato de dimetilo — 1,2–etanodiol

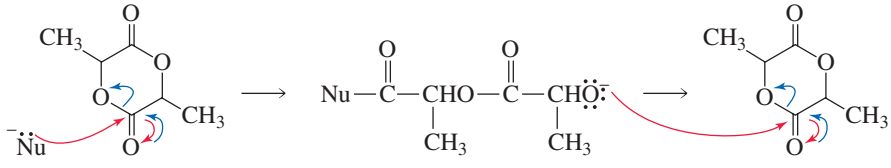
15.10 POLÍMEROS BIODEGRADABLES

Los **polímeros biodegradables** son polímeros que se pueden degradar por microorganismos tales como bacterias, hongos o algas. La polilactida (PLA) es un polímero biodegradable del ácido láctico que ha encontrado muchos usos. Cuando se polimeriza el ácido láctico, se pierde una molécula de agua que puede hidrolizar un nuevo enlace éster, reestructurando el ácido láctico.



ácido láctico

Sin embargo, si el ácido láctico se convierte en un dímero cíclico, el dímero puede formar un polímero sin la pérdida de una molécula de agua por polimerización mediante apertura del anillo. (Las flechas rojas muestran la formación del intermedio tetraédrico, las flechas azules muestran la subsiguiente eliminación del intermedio tetraédrico).

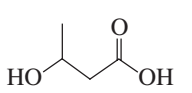


dímero cíclico del ácido láctico

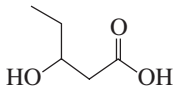
Como el ácido láctico tiene un centro asimétrico, existen muchas formas diferentes del polímero. Las propiedades físicas del polímero dependen de la relación de enantiómeros *R* y *S* utilizados en la síntesis. Las polilactidas se utilizan actualmente en telas libres de arrugas, bandejas de microondas, envases para comida y muchas aplicaciones médicas como suturas, endoprótesis vasculares (*stents*) y dispositivos para liberación de medicamentos. También se utilizan para vasos de bebidas frías. Desafortunadamente, las bebidas calientes derriten el polímero. Sin embargo, las poliláctidas son más costosas que los polímeros no biodegradables; su precio está cayendo a medida que su producción aumenta.

vasos hechos de PLA

Los polihidroxialcanoatos (PHA) también son polímeros biodegradables. Son polímeros por etapas de ácidos 3–hidroxicarboxílicos. Al igual que el PLA son poliésteres. El PHA más común es el PHB, un polímero del ácido 3–hidroxibutírico que se puede utilizar en muchas de las aplicaciones en las que actualmente se utiliza el polipropileno. A diferencia del polipropileno, que flota en agua, el PHB se hunde. El PHBV, un PHA comercializado con el nombre de Biopol, es un copolímero del ácido 3–hidroxibutírico y del ácido 3–hidroxivalérico. Se ha utilizado para objetos como papeleras, soportes de cepillos de dientes y dispensadores de jabón. Las bacterias degradan los PHA a CO_2 y H_2O.



ácido 3–hidroxibutírico



ácido 3–hidroxivalérico

PROBLEMA 21

a. Dibuje la estructura de un segmento corto de PHB.
b. Dibuje la estructura de un segmento corto de PHBV con alternancia de monómeros.

CONCEPTOS A RECORDAR

- Un **polímero** es una molécula gigante hecha de pequeñas moléculas, llamadas **monómeros,** unidas covalentemente a modo de unidades que se repiten. El proceso por el que se unen, se llama **polimerización.**
- Los polímeros se pueden dividir en dos grupos: **polímeros sintéticos,** sintetizados por los científicos, y **biopolímeros,** son sintetizados por las células.
- Los polímeros sintéticos se pueden dividir en dos clases: **polímeros en cadena** y **polímeros por etapas.**
- Los polímeros en cadena se obtienen por **reacciones en cadena,** en las cuales se adicionan monómeros al extremo de una cadena en crecimiento.
- Las reacciones en cadena tienen lugar por uno de estos tres mecanismos: **polimerización por radicales, polimerización catiónica** o **polimerización aniónica.**
- Cada mecanismo tiene una etapa de iniciación donde comienza la polimerización, etapas de propagación que permiten crecer a las cadenas en el **sitio de propagación,** y etapas de terminación que detienen el crecimiento de la cadena.
- La elección del mecanismo depende de la estructura del **monómero** y del iniciador usado para activar el monómero.
- En la polimerización por radicales, el iniciador es un radical; en la polimerización catiónica, un electrófilo, y en la polimerización aniónica, un nucleófilo.
- La polimerización en cadena muestra una preferencia por las **adiciones de cabeza a cola.**
- Las ramificaciones afectan a las propiedades físicas del polímero, porque las cadenas sin ramificaciones se empaquetan mejor que las cadenas con ramificaciones.
- Las cadenas de polímeros no terminadas se llaman **polímeros vivos.**
- Si los sustituyentes están en el mismo lado de la cadena de carbonos el polímero se llama **isotáctico,** si alternan en ambos lados de la cadena se llama **polímero sindiotáctico** y si están orientados aleatoriamente se llama **atáctico.**
- La estructura de un polímero se puede controlar con un **catalizador Ziegler-Natta.**
- El caucho natural es un polímero de 2-metil-1,3-butadieno. Los cauchos sintéticos se obtienen por polimerización de dienos distintos al 2-metil-1,3-butadieno.
- Al calentamiento de caucho con azufre para entrecruzar las cadenas se le llama **vulcanización.**
- Los **homopolímeros** están hechos de un tipo de monómero; los **copolímeros** están hechos de más de un tipo.
- Los **polímeros por etapas** se obtienen al combinar dos moléculas con grupos funcionales reactivos en cada extremo.
- El Nylon es una **poliamida.** Las **aramidas** son poliamidas aromáticas. El **Dacrón** es un poliéster.
- Los **policarbonatos** tienen dos grupos alcoxi unidos al mismo carbono carbonílico. Un **uretano** es un compuesto que tiene un grupo OR y un grupo NHR unido al mismo carbono carbonilo.
- Cuanto más grande es el grado de entrecruzamiento, más rígido es el polímero.
- Los **polímeros biodegradables** pueden ser degradados por microorganismos.

PROBLEMAS

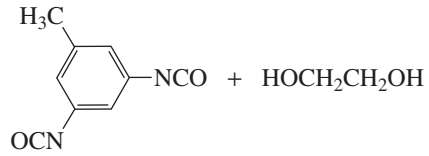
22. Dibuje segmentos cortos de los polímeros obtenidos de los siguientes monómeros. En cada caso, indique si la polimerización sigue un mecanismo de polimerización en cadena o por etapas.

a. $CH_2{\approx}CHF$

b. $HO(CH_2)_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$

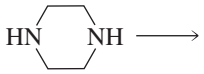
c. $CH_2{\approx}CHCO_2H$

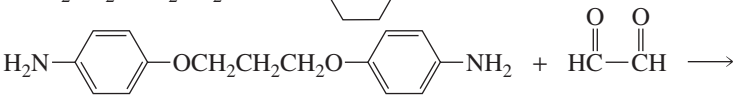
d. $ClC(CH_2)_5CCl$ (O, O) + $H_2N(CH_2)_5NH_2$

e. 

+ $HOCH_2CH_2OH$

23. Dibuje la unidad repetitiva de los polímeros por etapas que se formará de los siguientes pares de monómeros:

a. $ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$ +  ⟶

b. 

⟶

24. Dibuje la estructura del monómero o monómeros usados para sintetizar los siguientes polímeros, e indique si cada uno es un polímero en cadena o por etapas.

a. $-CH_2\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{CH}-$

b. $-CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{CHO}-$

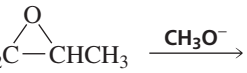
c. $-SO_2-C_6H_4-SO_2NH(CH_2)_6NH-$

d. $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-C_6H_4-\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_2O-$

e. $-CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{=}CHCH_2-$

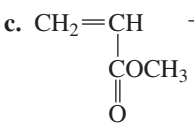
f. $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}O-$

25. Dibuje segmentos cortos de los polímeros obtenidos de los siguientes compuestos bajo las condiciones dadas:

a. 

$\xrightarrow{CH_3O^-}$

b. $CH_2{=}CHOCH_3$ $\xrightarrow{BF_3,\ H_2O}$

c. 

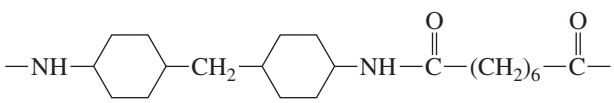
$\xrightarrow{CH_3CH_2CH_2CH_2Li}$

26. Un químico realizó dos reacciones de polimerización. Un frasco contenía un monómero que polimeriza por un mecanismo en cadena y el otro frasco contenía un monómero que polimeriza por un mecanismo por etapas. Cuando las reacciones finalizaron anticipadamente en el proceso y se analizaron los contenidos de los frascos, se encontró que un frasco contenía un polímero de alta masa molecular y muy poco material de masa molecular intermedia. El otro contenía mucho material de masa molecular intermedia y muy poco material con alta masa molecular. ¿Qué sustancia contenía cada frasco?

27. Quiana es una tela sintética que parece muy similar a la seda.

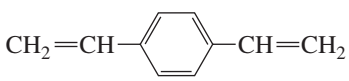
a. ¿La Quiana es un nylon o un poliéster?

b. ¿Qué monómeros se utilizan para sintetizarla?



Quiana®

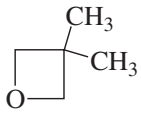
28. Si se añade un peróxido al estireno, se forma el polímero conocido como poliestireno. Si se añade una pequeña cantidad de 1,4–divinilbenceno a la mezcla de reacción, se forma un polímero más fuerte y rígido. Dibuje una sección corta de este polímero más rígido.



1,4-divinilbenceno

29. Glyptal es el nombre comercial de un poliéster particularmente fuerte y rígido que se utiliza para componentes electrónicos. Es un polímero de ácido tereftálico y glicerina. Dibuje un segmento del polímero y explique por qué es tan fuerte.

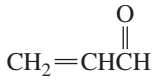
30. Dibuje un segmento corto del polímero formado por polimerización catiónica del 3,3–dimetiloxaciclobutano.



3,3–dimetiloxaciclobutano

31. ¿Qué monómero dará un rendimiento mayor de polímero: ácido-5-hidroxipentanoico ó ácido 6–hidroxipentanoico? Explique su respuesta.

32. Cuando la acroleína experimenta polimerización aniónica, se obtiene un polímero con dos unidades repetitivas. Dibuje las estructuras de las unidades repetitivas.

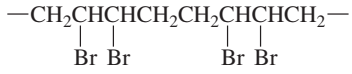


acroleína

33. ¿Por qué los impermeables de vinilo se vuelven quebradizos cuando están viejos, incluso si no se han expuesto al aire o a los contaminantes?

34. Un copolímero alternado de estireno y acetato de vinilo se puede convertir en un copolímero de injerto al hidrolizarlo y luego adicionar óxido de etileno. Dibuje la estructura del copolímero de injerto.

35. ¿Cómo se podría sintetizar el bromuro de polivinilo cabeza a cabeza?



poli(bromuro de vinilo) cabeza a cabeza

36. El Delrin (polioximetileno) es un polímero duro autolubricado utilizado en las cubiertas de las ruedas de los autos. Se obtiene de la polimerización del formaldehído con catálisis ácida.

a. Proponga un mecanismo de formación de un segmento del polímero.

b. ¿El Delrin es un polímero en cadena o un polímero por etapas?

16

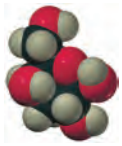
Química Orgánica de los carbohidratos

Una plantación de caña de azúcar

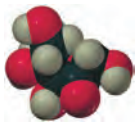
LOS COMPUESTOS BIORGÁNICOS SON LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS QUE SE ENCUENTRAN EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS. El primer grupo de compuestos biorgánicos que se estudiará son los hidratos de carbono (carbohidratos), el tipo más abundante de compuestos en el mundo biológico, más del 50 % del peso seco de la biomasa de la Tierra. Unos carbohidratos son importantes constituyentes estructurales de las células; otros actúan como sitios de reconocimiento en las superficies celulares. Por ejemplo, el primer evento en nuestra vida fue un espermatozoide reconociendo un carbohidrato en la superficie de un óvulo. Otros carbohidratos se utilizan como la principal fuente de energía metabólica. Las hojas, frutas, semillas y raíces de las plantas, por ejemplo, contienen carbohidratos que las plantas usan para sus propias necesidades metabólicas, y también sirven para las necesidades metabólicas de los animales que las comen.

Las estructuras de los **compuestos biorgánicos** pueden ser bastante complejas, aun así su reactividad está gobernada por los mismos principios que gobiernan la reactividad de moléculas orgánicas comparativamente más simples, que se han estudiado hasta aquí. En otras palabras, las reacciones orgánicas que los químicos realizan en el laboratorio, son en muchos sentidos como las que se realizan en la naturaleza dentro de la célula. Así, las reacciones biorgánicas pueden considerarse como reacciones orgánicas que tienen lugar en pequeños frascos llamados células.

Sin embargo, la mayoría de los compuestos biorgánicos tienen estructuras más complicadas que las de los compuestos vistos hasta ahora; no hay que dejarse engañar por estas estructuras y pensar que su química debe ser igual de complicada. Una razón por la que las estructuras de los compuestos biorgánicos es más complicada es que deben ser capaces de reconocerse mutuamente. Gran parte de su estructura está orientada a este propósito, una función llamada **reconocimiento molecular**.



D-glucosa



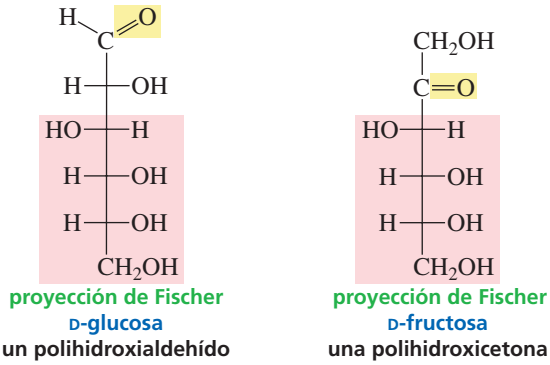
D-fructosa

Los carbohidratos son polihidroxialdehídos como la glucosa, polihidroxicetonas como la fructosa y compuestos como la sacarosa, que están formados por la unión de polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas (Sección 16.9).

Las estructuras químicas de los carbohidratos se representan mediante proyecciones de Fischer. Una proyección de Fischer representa un centro asimétrico como el punto de intersección de dos líneas perpendiculares. Las líneas horizontales representan los enlaces que se proyectan fuera del plano del papel hacia el espectador, y las líneas verticales representan

los enlaces que salen hacia atrás del plano del papel respecto al espectador. Obsérvese que las estructuras de la glucosa y la fructosa difieren solo en los dos carbonos superiores.

Todos los enlaces horizontales en una proyección de Fischer apuntan hacia el lector.



proyección de Fischer
D-glucosa
un polihidroxialdehído

proyección de Fischer
D-fructosa
una polihidroxicetona

El carbohidrato más abundante en la naturaleza es la glucosa (también llamada dextrosa en algunas etiquetas de alimentos). Los animales obtienen glucosa de la comida que contiene glucosa, como las plantas. Las plantas producen glucosa por *fotosíntesis*. Durante la fotosíntesis, las plantas absorben agua a través de sus raíces y usan el dióxido de carbono del aire para sintetizar glucosa y oxígeno.

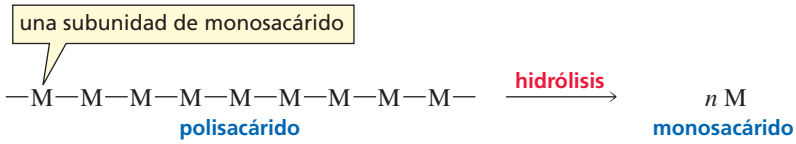
$$\underset{\text{glucosa}}{C_6H_{12}O_6} + 6\,O_2 \underset{\text{fotosíntesis}}{\overset{\text{oxidación}}{\rightleftharpoons}} 6\,CO_2 + 6\,H_2O$$

Como la fotosíntesis es el proceso inverso al utilizado por los organismos para obtener energía (específicamente la oxidación de la glucosa a dióxido de carbono y agua), las plantas requieren de energía para llevar a cabo la fotosíntesis. Obtienen esa energía de la luz del sol, que es capturada por las moléculas de clorofila en las plantas verdes. La fotosíntesis utiliza CO_2, que los animales exhalan como desecho, y genera O_2, que los animales inhalan para sustentar la vida. Casi todo el oxígeno presente en la atmósfera ha sido liberado por el proceso de fotosíntesis.

16.1 CLASIFICACIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

Los términos *hidrato de carbono*, *carbohidrato*, *sacárido* y *azúcar* se utilizan indistintamente. *Sacárido* viene de la palabra azúcar en varios idiomas antiguos (*sarkara* en sánscrito, *sakcharon* en griego y *saccharum* en latin).

Los **carbohidratos simples** son los **monosacáridos** (azúcares simples); los **carbohidratos complejos** contienen dos o más monosacáridos unidos. Los **disacáridos** tienen dos monosacáridos enlazados juntos, los **oligosacáridos** tienen de 3 a 10 (*oligos* es la palabra griega para «pocos») y los **polisacáridos** tienen 10 o más. Los disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos se pueden romper para obtener monosacáridos mediante hidrólisis.



polisacárido

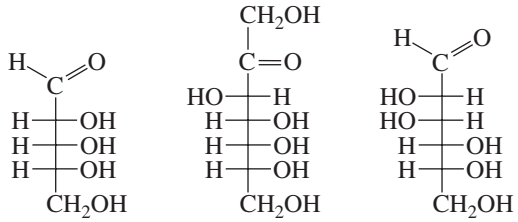
monosacárido

Un *monosacárido* puede ser un polihidroxialdehído como la glucosa, o una polihidroxicetona como la fructosa. Los polihidroxialdehídos se llama **aldosas** («ald» es por aldehído y «osa» es el sufijo para un azúcar); las polihidroxicetonas se llaman **cetosas**.

Los monosacáridos también se clasifican de acuerdo al número de carbonos que contienen: con tres carbonos son **triosas**, con cuatro carbonos son **tetrosas**, con cinco carbonos son **pentosas**, y con seis y siete carbonos son **hexosas** y **heptosas** respectivamente. Por consiguiente, un polihidroxialdehído de seis carbonos como la glucosa es una aldohexosa, mientras que una polihidroxicetona de seis carbonos como la fructosa es una cetohexosa.

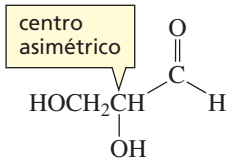
PROBLEMA 1♦

Clasifique los siguientes monosacáridos:



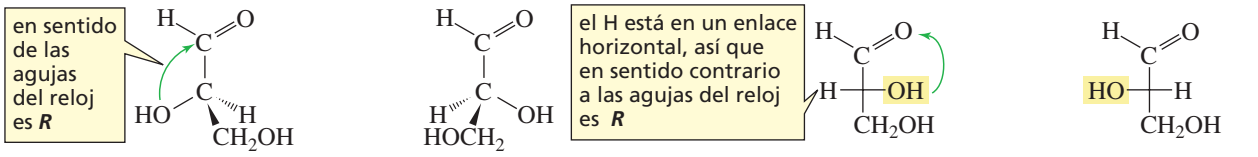
16.2 NOTACIÓN D Y L

La aldosa más pequeña, y la única cuyo nombre no termina en «osa» es el gliceraldehído, una aldotriosa.



Un carbono unido a cuatro grupos diferentes es un carbono asimétrico.

Como el gliceraldehído tiene un centro asimétrico, puede existir como un par de enantiómeros. Se sabe que el isómero más abajo a la izquierda, tiene configuración *R*, porque la flecha que va del sustituyente de más alta prioridad (OH) hacia el siguiente sustituyente (HC=O) está en sentido de las agujas del reloj y el grupo de menor prioridad está en una cuña discontinua (Sección 4.7). Los enantiómeros *R* y *S*, dibujados como proyecciones de Fischer, se muestran a la derecha.

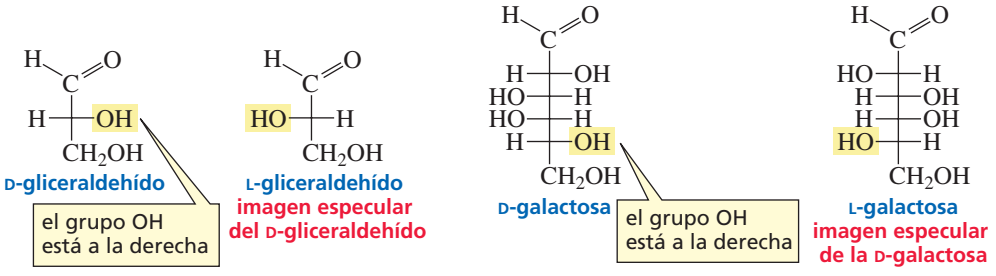


Las notaciones D y L se utilizan para describir las configuraciones de los carbohidratos. En una proyección de Fischer de un monosacárido, el grupo carbonilo siempre se coloca en la parte superior (en el caso de las aldosas) o tan cerca de la parte superior como sea posible (en el caso de las cetosas). Al examinar la proyección de Fischer de la galactosa mostrada más abajo, puede observarse que tiene cuatro centros asimétricos (C-1, C-3, C-4 y C-5). *Si el grupo OH que está unido al centro asimétrico más alejado del carbonilo está a la derecha, entonces el compuesto es un azúcar* D. *Si el mismo grupo OH está a la izquierda, entonces el compuesto es un azúcar* L. Casi todos los azúcares presentes en la naturaleza son azúcares D. La imagen especular de un azúcar D es un azúcar L.

Para determinar la configuración de la proyección de Fischer, dibuje una flecha del sustituyente de más alta prioridad al siguiente de más alta prioridad

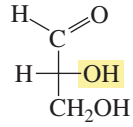
Si la flecha va en sentido contrario de las agujas del reloj, la configuración es *R* si el sustituyente de más baja prioridad está en un enlace horizontal, y *S* si está en un enlace vertical.

Si la flecha está en sentido de las agujas del reloj, la configuración es *S* si el sustituyente de más baja prioridad está en un enlace horizontal, y es *R* si está en un enlace vertical.

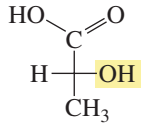


El nombre común de un monosacárido, junto con la designación D o L define completamente su estructura, porque las configuraciones de todos los centros asimétricos están implícitas en el nombre común. Así, la estructura de la L-galactosa se obtiene por cambios en la configuración de todos los centros asimétricos en la D-galactosa.

Al igual que *R* y *S*, los símbolos D y L describen la configuración de un compuesto, pero no indican si el compuesto gira el plano de polarización de la luz polarizada a la derecha (+) o a la izquierda (−) (Sección 4.8). Por ejemplo, el D-gliceraldehído es dextrógiro, mientras que el ácido D-láctico es levógiro. En otras palabras, la rotación óptica al igual que el punto de fusión o de ebullición. Es una propiedad física de un compuesto, mientras que «*R*, *S*, D y L» son convenciones humanas para indicar la configuración.



D-(+)-gliceraldehído



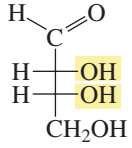
D-(–)-ácido láctico

PROBLEMA 2

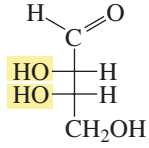
Dibuje las proyecciones de Fischer de la L-glucosa y L-fructosa.

16.3 CONFIGURACIONES DE LAS ALDOSAS

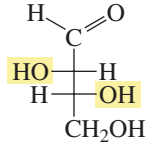
Las aldotetrosas tienen dos centros asimétricos y, por lo tanto, cuatro estereoisómeros. Dos de los estereoisómeros son D-azúcares y dos son L-azúcares.



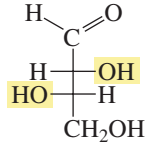
D-eritrosa



L-eritrosa



D-treosa

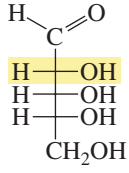


L-treosa

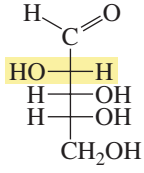
Las aldopentosas tienen tres centros asimétricos y, por tanto, ocho isómeros (cuatro pares de enantiómeros); las aldohexosas tienen cuatro centros asimétricos y 16 estereoisómeros (ocho pares de enantiómeros). Las estructuras y nombres de las cuatro D-aldopentosas y las ocho D-aldohexosas se muestran en la Tabla 16.1.

Los diasterómeros son estereoisómeros que no son enantiómeros.

Los diasterómeros que difieren en la configuración de un solo centro asimétrico se llaman **epímeros**. Por ejemplo, la D-ribosa y la D-arabinoas son epímeros en C-2 porque solo difieren en la configuración del carbono C-2; la D-idosa y la D-talosa son epímeros en C-3. (Recuerde que los diasterómeros son estereoisómeros que no son enantiómeros; Sección 4.10).

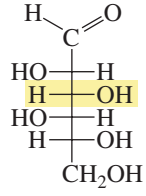


D-ribosa

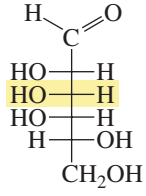


D-arabinosa

epímeros en C-2



D-idosa



D-talosa

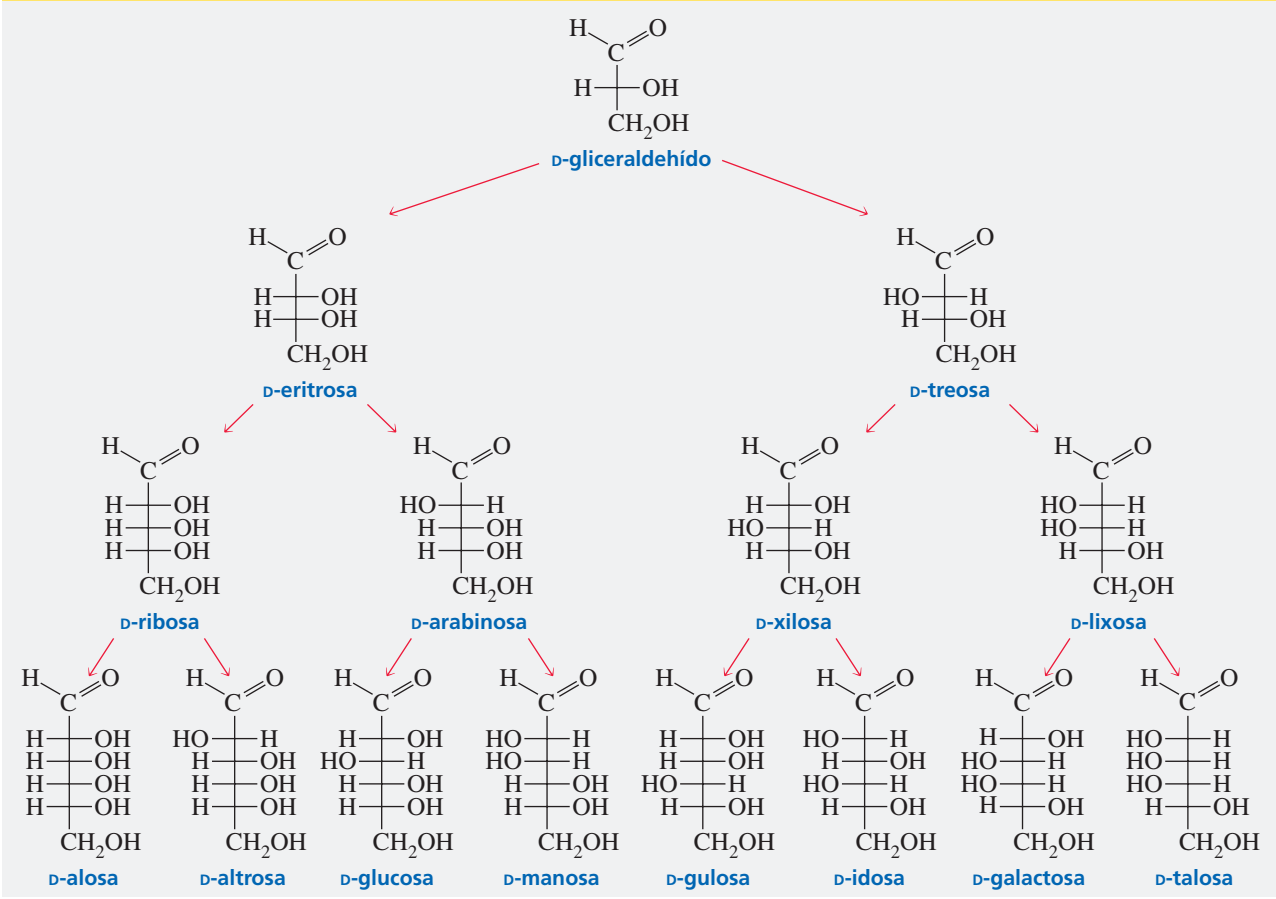
epímeros en C-3

La D-manosa es el epímero en C-2 de la D-glucosa.

La D-galactosa es el epímero en C-4 de la D-glucosa.

La D-glucosa, la D-manosa y la D-galactosa son las aldohexosas más comunes en los sistemas vivientes. Una forma sencilla de aprender sus estructuras es memorizar la estructura de la D-glucosa y luego recordar que la D-manosa es el epímero en C-2 de la D-glucosa, y la D-galactosa es el epímero en C-4 de la glucosa.

Tabla 16.1 Configuraciones de las D-aldosas



PROBLEMA 3♦

a. ¿Son la D-eritrosa y la L-eritrosa enantiómeros o diasterómeros?
b. ¿Son la L-eritrosa y la L-treosa enantiómeros o diasterómeros?

PROBLEMA 4♦

a. ¿Qué azúcar es el epímero en C-3 de la D-xilosa?
b. ¿Qué azúcar es el epímero en C-5 de la D-alosa?
c. ¿Qué azúcar es el epímero en C-4 de la L-gulosa?
d. ¿Qué azúcar es el epímero en C-4 de la D-lixosa?

16.4 CONFIGURACIONES DE LAS CETOSAS

Las estructuras de las cetosas presentes en la naturaleza se muestran en la Tabla 16.2. Todas tienen un grupo ceto en la posición 2. Una cetosa tiene un centro asimétrico menos que una aldosa con el mismo número de carbonos. Por lo tanto, una cetosa tiene solo la mitad de los isómeros que tendría una aldosa con el mismo número de carbonos.

PROBLEMA 5♦

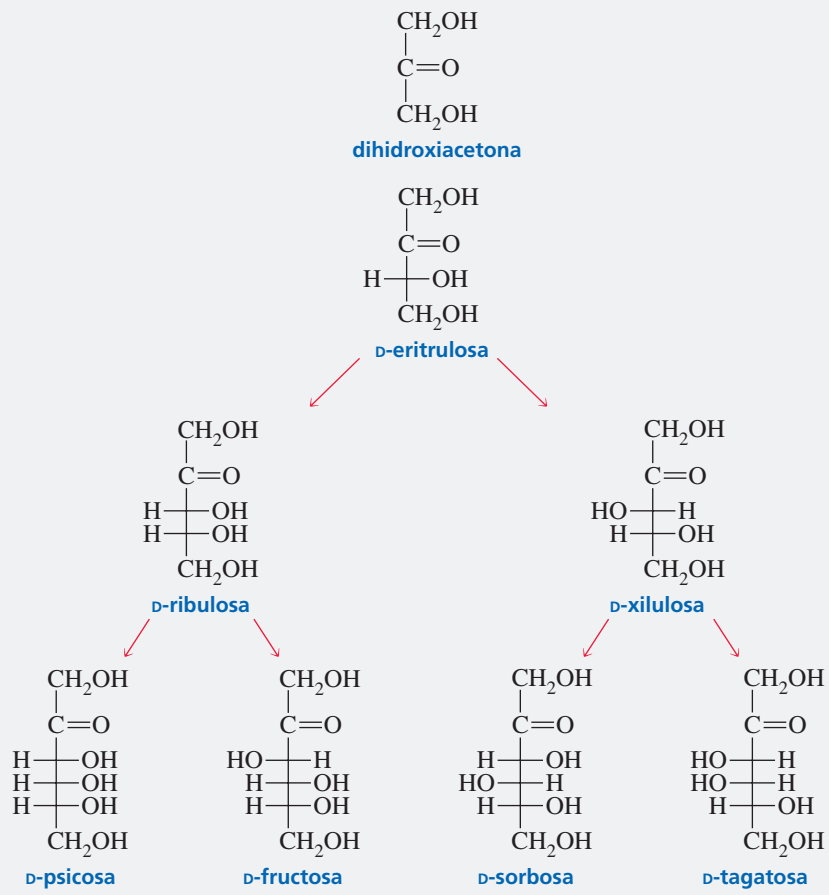
¿Qué azúcar es el epímero en C-3 de la fructosa?

PROBLEMA 6♦

Indique el número de estereoisómeros que pueden existir para:

a. una cetoheptosa **b.** una aldoheptosa **c.** una cetotriosa

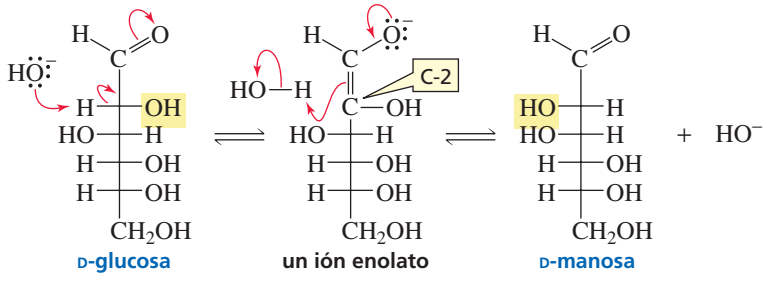
Tabla 16.2 Configuraciones de las D-cetosas



16.5 REACCIONES DE LOS MONOSACÁRIDOS EN UN MEDIO BÁSICO

En un medio básico, un monosacárido se convierte en una mezcla de polihidroxialdehídos y polihidroxicetonas. Para una muestra, veamos lo que le ocurre a la D-glucosa en una disolución básica, empezando con su conversión en su epímero en C-2.

MECANISMO DE LA EPIMERIZACIÓN DE UN MONOSACÁRIDO CON CATÁLISIS BÁSICA

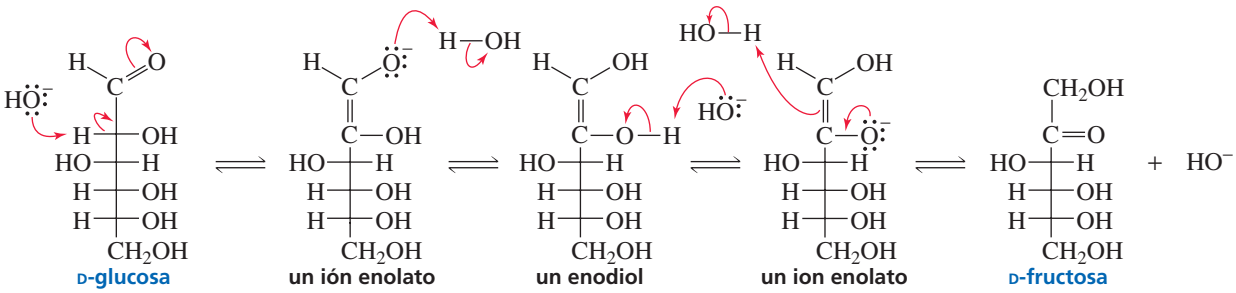


- Una base arranca un protón de un carbono α, formando un ion enolato (Sección 13.3). Obsérvese que el C-2 en el ion enolato ya no es un centro asimétrico.
- Cuando la posición en C-2 es reprotonada, el protón puede venir de la parte superior o de la inferior del plano definido por el carbono sp^2, formando ambos: D-glucosa y D-manosa (epímeros en C-2).

Como la reacción da lugar a la formación de dos epímeros, se le llama epimerización. La **epimerización** cambia la configuración de un carbono al sacar un protón y, a continuación reprotonarlo.

Adicionalmente para formar su epímero en C-2 en una disolución básica, la D-glucosa también experimenta una **trasposición enodiólica**, que forma D-fructosa y otras cetohexosas.

MECANISMO DE LA TRASPOSICIÓN ENODIÓLICA DE UN MONOSACÁRIDO CON CATÁLISIS BÁSICA



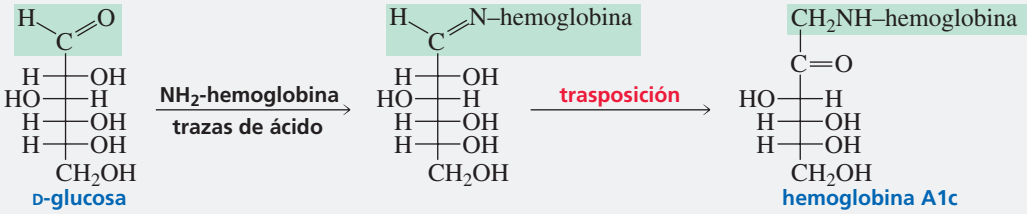
- La base arranca un protón del carbono α, formando un ion enolato.
- Se puede protonar tanto el C-2 (como en el mecanismo de epimerización mostrado en la página 530) como el oxígeno del ion enolato para formar un enediol
- El enodiol tiene dos grupos OH que pueden formar un grupo carbonilo. La tautomerización del OH en el C-1 (como en la epimerización catalizada por una base, mostrada en la página 530) vuelve a formar la D-glucosa o forma la D-manosa; la tautomerización del grupo OH en el C-2 forma D-fructosa.

Otra transposición enodiólica, iniciada por una base que arranque el protón del C-3 de la D-fructosa, forma un enodiol que puede tautomerizar para dar una cetosa con el grupo carbonilo en C-2 o C-3. Así, el grupo carbonilo se puede mover hacia arriba o hacia debajo de la cadena.

En medio básico, una aldosa forma un epímero en C-2 y una o más cetosas.

Medida de los niveles de glucosa en sangre en la diabetes

La glucosa en el flujo sanguíneo reacciona con los grupos NH_2 de la hemoglobina para formar una imina (Sección 12.8) que a continuación experimenta una transposición irreversible a una α-aminocetona más estable conocida como hemoglobina A1c.



La insulina es la hormona que regula los niveles de glucosa (y por tanto las cantidades de hemoglobina A1c) en la sangre. La diabetes es una situación en la que el cuerpo no produce suficiente insulina o que la insulina producida no funciona apropiadamente. Como las personas con diabetes sin tratar tienen altos niveles de glucosa en la sangre, tienen también una concentración de hemoglobina A1c mayor que las personas sin diabetes. Por ello, medir los niveles de hemoglobina A1c es una forma para determinar el nivel de glucosa en un paciente diabético que está siendo controlado.

Las cataratas son una complicación frecuente en la diabetes; son causadas por la reacción de la glucosa con el grupo NH_2 de las proteínas en el cristalino del ojo. Algunos consideran que la rigidez arterial común en la vejez puede deberse a una reacción similar de la glucosa con los grupos NH_2 de las proteínas.

PROBLEMA 7

Muestre como una transposición enediólica puede mover el grupo carbonilo de la fructosa de C-2 a C-3.

PROBLEMA 8

Escriba el mecanismo para la conversión con catálisis básica de la D-fructosa para formar D-glucosa y D-manosa.

16.6 LOS MONOSACÁRIDOS FORMAN HEMIACETALES CÍCLICOS

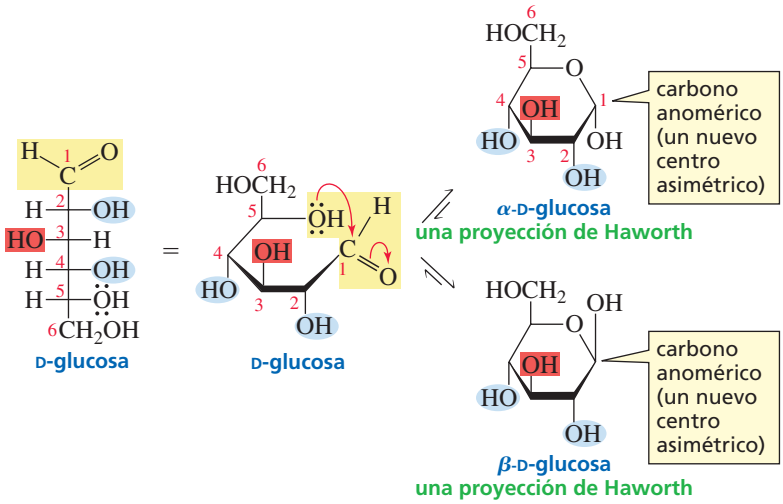
La D-glucosa existe en tres formas diferentes: la cadena abierta que forma la D-glucosa, ya vista, y dos formas cíclicas: α-D-glucosa y β-D-glucosa. Se sabe que las dos formas cíclicas son diferentes, porque tienen diferentes puntos de fusión y diferentes rotaciones específicas (Sección 4.9).

¿Cómo puede existir la glucosa en una forma cíclica? En la sección 12.9, se vió que un aldehído reacciona con un alcohol para formar un hemiacetal. La reacción del grupo alcohol enlazado al C-5 de la D-glucosa con el grupo aldehído forma dos hemiacetales cíclicos (anillos de seis átomos).

Para visualizar que el grupo OH en C-5 está en la posición apropiada para atacar al grupo aldehído, se necesita convertir la proyección de Fischer de la D-glucosa en una estructura de anillo plano. Para hacer esto, se debe dibujar el grupo de alcohol primario en la esquina superior izquierda. Los grupos a la *derecha* en la proyección de Fischer están hacia *abajo* en la estructura cíclica. Los grupos a la *izquierda* en la proyección de Fischer están hacia *arriba* en la estructura cíclica. Los hemiacetales cíclicos se muestran aquí como proyecciones de Haworth.

Los grupos a la *derecha* en la proyección de Fischer están hacia *abajo* en la proyección de Haworth.

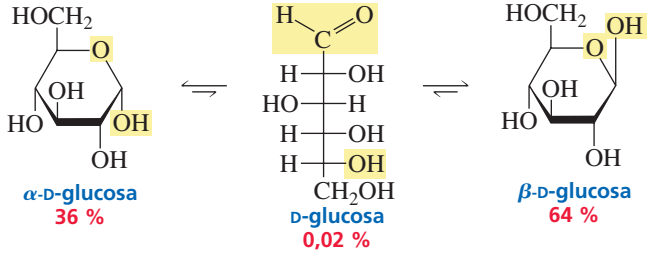
Los grupos a la *izquierda* en la proyección de Fischer están hacia *arriba* en la proyección de Haworth.



En una **proyección de Haworth**, el anillo de seis miembros se representa de forma plana, visto como si estuviera perpendicular al papel. El oxígeno del anillo se coloca siempre en la esquina posterior derecha del anillo, con C-1 a la derecha de oxígeno y el grupo alcohol primario unido al C-5 en la esquina superior izquierda.

Hay dos hemiacetales cíclicos distintos, porque el carbono carbonilo de la cadena abierta se convierte en un nuevo centro asimétrico en el hemiacetal cíclico. Si el grupo OH unido al nuevo centro asimétrico apunta hacia abajo, este hemiacetal se denomina α-D-glucosa. El mecanismo para la formación de un hemiacetal cíclico es el mismo que el mecanismo para la formación de un hemiacetal a partir de una molécula de alcohol y un aldehído (Sección 12.9).

La α-D-glucosa y la β-D-glucosa son anómeros. Se denominan **anómeros** a dos azúcares que solo difieren en la configuración que era el carbono carbonílico en la forma de cadena abierta. Este carbono se llama **carbono anomérico**. Los prefijos α y β denotan la configuración en el carbono anomérico. Los anómeros, al igual que los epímeros, difieren en la configuración de un solo carbono. Nótese que el carbono anomérico es el único carbono en la molécula que está enlazado a dos oxígenos.

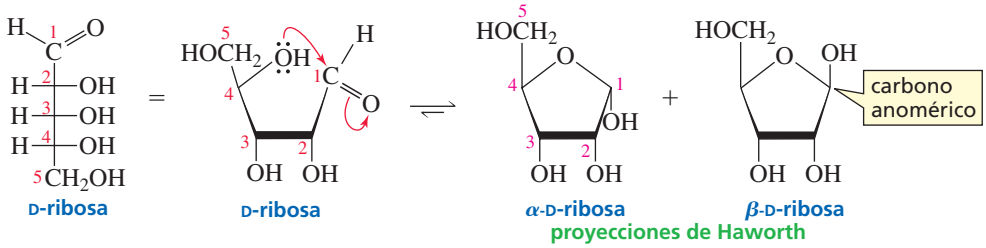


En una solución acuosa, la forma de cadena abierta de la D-glucosa está en equilibrio con los dos hemiacetales cíclicos. En el equilibrio, hay casi dos veces más β-D-glucosa (64 %) que α-D-glucosa (36 %) y muy poca glucosa en forma de cadena abierta.

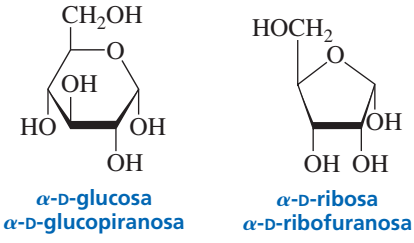
Cuando los cristales de α-D-glucosa pura se disuelven en agua, la rotación específica cambia gradualmente de +112,2 a +52.7. Cuando los cristales de β-D-glucosa pura se disuelven en agua, la rotación específica cambia gradualmente desde +18,7 a +52,7.

Este cambio en la rotación ocurre porque en una solución acuosa, el hemiacetal se abre a la forma de aldehído, y tanto la α-D-glucosa como la β-D-glucosa se forman cuando el aldehído se cicla de nuevo. Eventualmente, las tres formas de glucosa alcanzan las concentraciones en el equilibrio. La rotación específica de la mezcla en el equilibrio es de +52,7. Esto explica por qué se obtiene la misma rotación específica cuando se disuelven cristales puros de α-D-glucosa o de β-D-glucosa o una mezcla de ambos en agua. Este cambio lento en la rotación específica hacia un valor en equilibrio se llama **mutarrotación**.

Si una aldosa puede formar un anillo de cinco o seis miembros, este existirá en disolución, predominantemente como hemiacetal cíclico. La D-ribosa es un ejemplo de aldosa que forma anillos hemiacetálicos de cinco miembros: la α-D-ribosa y la β-D-ribosa. La proyección de Haworth de un azúcar con un anillo de cinco miembros se observa sobre su borde, con el oxígeno del anillo lo más lejos posible del espectador. De nuevo, el carbono anomérico está al lado derecho de la molécula, y el grupo alcohol primario se dibuja en la esquina superior izquierda. De nuevo, el carbono anomérico es el único carbono de la molécula que está unido a dos oxígenos.



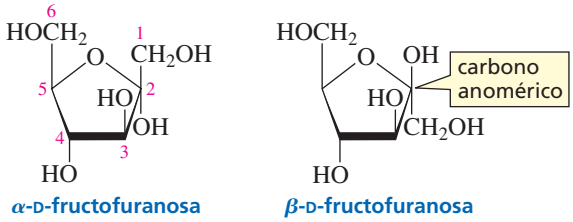
Los azúcares con anillos de seis miembros se llaman **piranosas**, y los azúcares con anillos de cinco miembros se llaman **furanosas**. Estos nombres provienen del *pirano* y del *furano*, los nombres de los éteres cíclicos que se muestran al margen. Consecuentemente, la α-D-glucosa se conoce también como α-D-glucopiranosa y la α-D-ribosa se conoce como α-D-ribofuranosa. El prefijo «α» indica la configuración sobre el carbono anomérico, y el sufijo «*piranosa*» o «*furanosa*» indica el tamaño del anillo.



pirano

furano

Las cetosas también existen en una disolución acuosa en forma cíclica, predominantemente. Por ejemplo, la D-fructosa forma un anillo hemiacetálico de cinco miembros cuando su grupo OH en C-5 reacciona con su grupo carbonilo cetona. Si el grupo OH unido al nuevo centro asimétrico apunta hacia *abajo*, el compuesto se llama α-D-fructofuranosa; si apunta hacia *arriba* el compuesto se llama β-D-fructofuranosa. Obsérvese que el carbono anomérico es C-2 en las cetosas, no C-1 como ocurre en las aldosas.



Las proyecciones de Haworth son muy útiles porque muestran claramente si los grupos OH en el anillo son *cis* o *trans,* unos con respecto a otros. Los anillos de cinco miembros son casi planos, por lo que la proyección de Haworth de las furanosas representa de forma bastante precisa la molécula, sin embargo, son estructuralmente engañosas para las piranosas, porque los anillos de seis miembros no son planos (existen preferencialmente en conformación de silla, Sección 3.11).

Vimatamina C

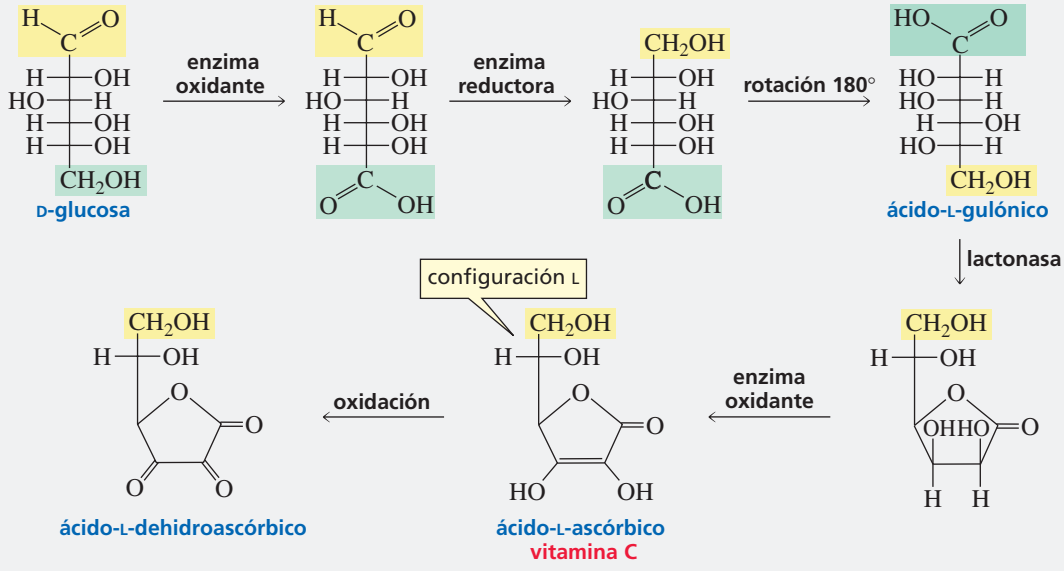
marinero inglés hacia 1829

La vitamina C (también llamada ácido-L-ascórbico) es un antioxidante porque atrapa radicales formados en los medios acuosos, evitando las prejudiciales reacciones de oxidación que los radicales pueden causar (Sección 14.7). Pero no todas las funciones fisiológicas de la vitamina C son bien conocidas. Sin embargo, se sabe que las fibras de colágeno las necesitan para formarse correctamente. El colágeno es la proteína estructural de la piel, tendones, tejido conectivo y huesos.

La vitamina C es abundante en los cítricos y los tomates. Cuando la vitamina no está presente en la dieta, aparecen lesiones en la piel, sangran las encías, las articulaciones y bajo la piel, además cualquier herida cicatriza más lentamente. Esta situación , conocida como «escorbuto», fue la primera enfermedad tratada mediante un ajuste en la dieta. Después del año 1700, a los marinos británicos que navegaban por alta mar, se les obligaba a comer limones para evitar el escorbuto (por esto se les llamó «limeys»). Unos 200 años después se descubrió que la sustancia que previene el escorbuto es la vitamina C. La palabra latina para escorbuto es «*Scorbutus*»; por lo tanto la palabra *ascórbico* significa «sin escorbuto».

La vitamina C se sintetiza a partir de la D-glucosa en las plantas y en el hígado de la mayoría de los vertebrados. Los primates y las cobayas no poseen las enzimas necesarias para la biosíntesis de la vitamina C, así que deben obtenerla de sus dietas.

ETAPAS EN LA SINTESIS DE ÁCIDO-L-ASCÓRBICO



En la primera etapa de la biosíntesis de la vitamina C, el alcohol primario de la D-glucosa se oxida a ácido carboxílico. Luego, el grupo aldehído se reduce a alcohol primario, formando ácido-L-gulónico. El ácido-L-gulónico se convierte en un éster cíclico por la *enzima* lactonasa. El éster cíclico se oxida a ácido-L-ascórbico. La designación L del ácido ascórbico se refiere a la configuración en C-5, que era C-2 en la D-glucosa y C-5 en el ácido gulónico.

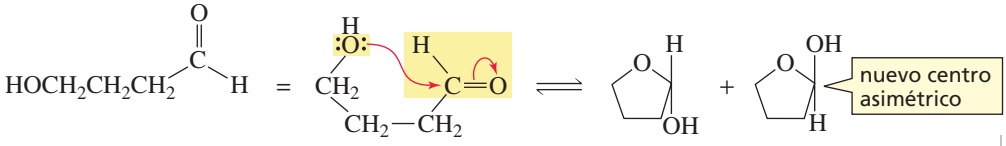
El ácido L-ascórbico se oxida rápidamente a ácido-L-dehidroascórbico, que también es activo a nivel fisiológico. Si el anillo del éster cíclico se abre por hidrólisis, se pierde toda la actividad de la vitamina C. Por ello, poca vitamina C sobrevive en los alimentos cocinados. Y si la comida se cocina en agua y esta se desecha, la vitamina C que es soluble en agua se va con el agua.

PROBLEMA 9 Resuelto

Los 4-hidroxi y 5-hidroxialdehídos existen principalmente como hemiacetales cíclicos. Dibuje la estructura de los hemiacetales cíclicos formados por cada uno de los siguientes aldehídos:

a. 4-hidroxibutanal **b.** 4-hidroxipentanal **c.** 5-hidroxipentanal **d.** 4-hidroxipentanal

Solución a 9a Dibuje el reactivo con sus grupos alcohol y aldehído en el mismo lado de la molécula. Luego considere el tamaño del anillo que se formará. Se obtienen dos productos cíclicos, porque el carbono carbonilo del reactivo se convirtió en un nuevo centro asimétrico en el producto.



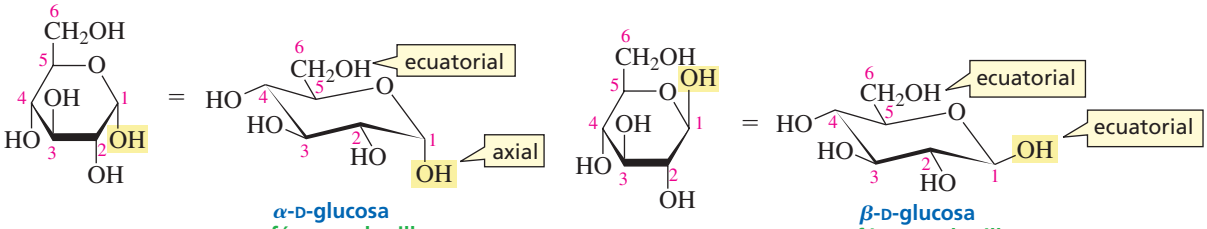
PROBLEMA 10

Dibuje cada uno de los siguientes azúcares utilizando proyecciones de Haworth:

a. β-D-galactopiranosa **b.** α-D-tagatopiranosa **c.** α-D-glucopiranosa

16.7 LA GLUCOSA ES LA ALDOHEXOSA MÁS ESTABLE

Al dibujar la D-glucosa en su conformación de silla, se muestra por qué es la aldohexosa la más frecuente en la naturaleza. Para convertir la proyección de Haworth de la D-glucosa en su conformación de silla se debe empezar a dibujar de manera que el respaldo esté a la izquierda y el reposapiés a la derecha. Luego se debe colocar el oxígeno en la esquina superior derecha y el alcohol primario en la posición ecuatorial. El grupo alcohol primario es el sustituyente de mayor tamaño, y se sabe que los sustituyentes grandes son más estables en posición ecuatorial porque hay menos impedimento estérico en esa posición (Sección 3.12).



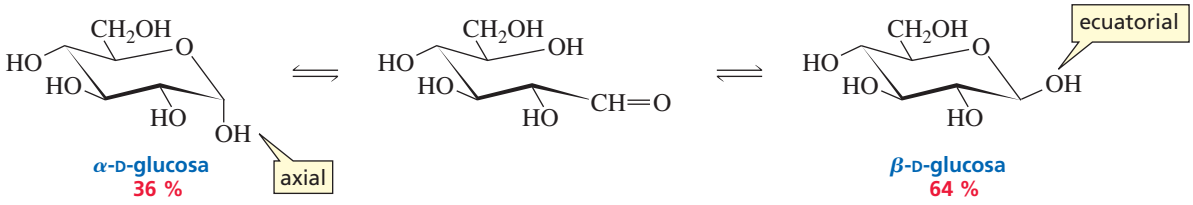
α-D-glucosa
confórmero de silla

β-D-glucosa
confórmero de silla

Como el grupo OH enlazado a C-4 está en posición trans respecto al grupo alcohol primario (es fácilmente visible en la proyección de Haworth), el grupo OH en C-4 está también en posición ecuatorial. Hay que recordar que en la Sección 3.13, los sustituyentes 1,2-diecuatoriales están en posición trans, uno con respecto al otro). El grupo OH en C-3 está en trans respecto al grupo OH en C-4, por lo tanto, el grupo OH en C-3 está también en posición ecuatorial. Al moverse alrededor del anillo, se verá que todos los sustituyentes en la β-D-glucosa están en posiciones ecuatoriales. Todas las posiciones axiales están ocupadas por hidrógenos, que requieren menos espacio y por tanto experimentan poco impedimento estérico. No existe ninguna otra aldohexosa con este tipo de conformación, completamente libre de tensión. Esto significa que la β-D-glucosa es la más estable de todas las aldohexosas, por lo que no es de sorprender que sea la aldohexosa más abundante en la naturaleza.

Todos los grupos OH en la β-D-glucosa están en posiciones ecuatoriales.

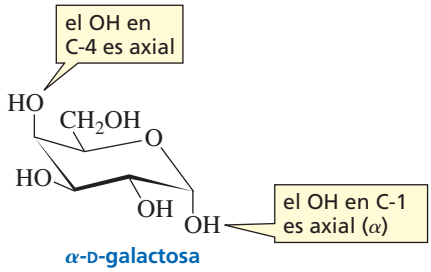
El grupo OH unido al carbono anomérico está en la posición ecuatorial en la β-D-glucosa, mientras que está en posición axial en la α-D-glucosa. Por lo tanto la β-D-glucosa es más estable que la α-D-glucosa, así que la β-D-glucosa predomina en el equilibrio en disolución acuosa.



La posición α está hacia abajo en la proyección de Haworth, y axial en la conformación de silla.

Recordando que todos los grupos OH en la β-D-glucosa están en posiciones ecuatoriales, será más fácil de dibujar el confórmero de cualquier otra piranosa. Por ejemplo, si se desea dibujar α-D-galactosa, se deben poner grupos OH en las posiciones ecuatoriales excepto en C-4 (porque la galactosa es el epímero en C-4 de la glucosa) y en C-1 (porque es el anómero α), que irán en posiciones axiales.

La posición β está hacia arriba en la proyección de Haworth, y ecuatorial en la conformación de silla.



PROBLEMA 11♦ Resuelto

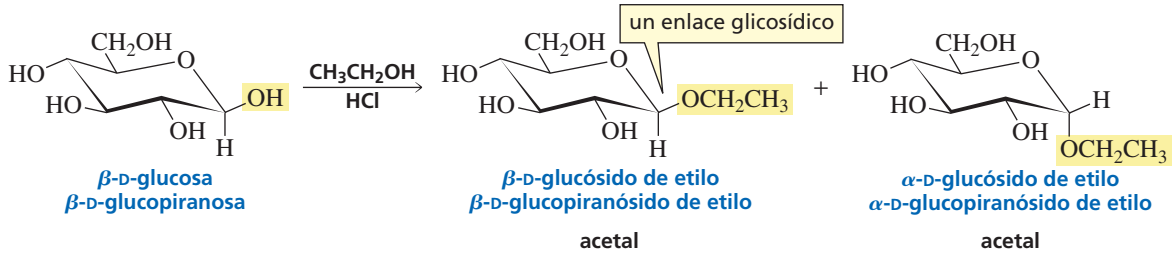
De los siguientes compuestos, indique qué grupos OH están en posición axial:

a. β-D-manopiranosa **b.** β-D-idopiranosa **c.** α-D-alopiranosa

Solución a 11a Todos los grupos OH en la β-D-glucosa están en posiciones ecuatoriales. Dado que la en la β-D-manosa es el epímero C-2 de la β-D-glucosa, solo el grupo OH en C-2 de la β-D-manosa está en posición axial.

16.8 FORMACIÓN DE GLICÓSIDOS

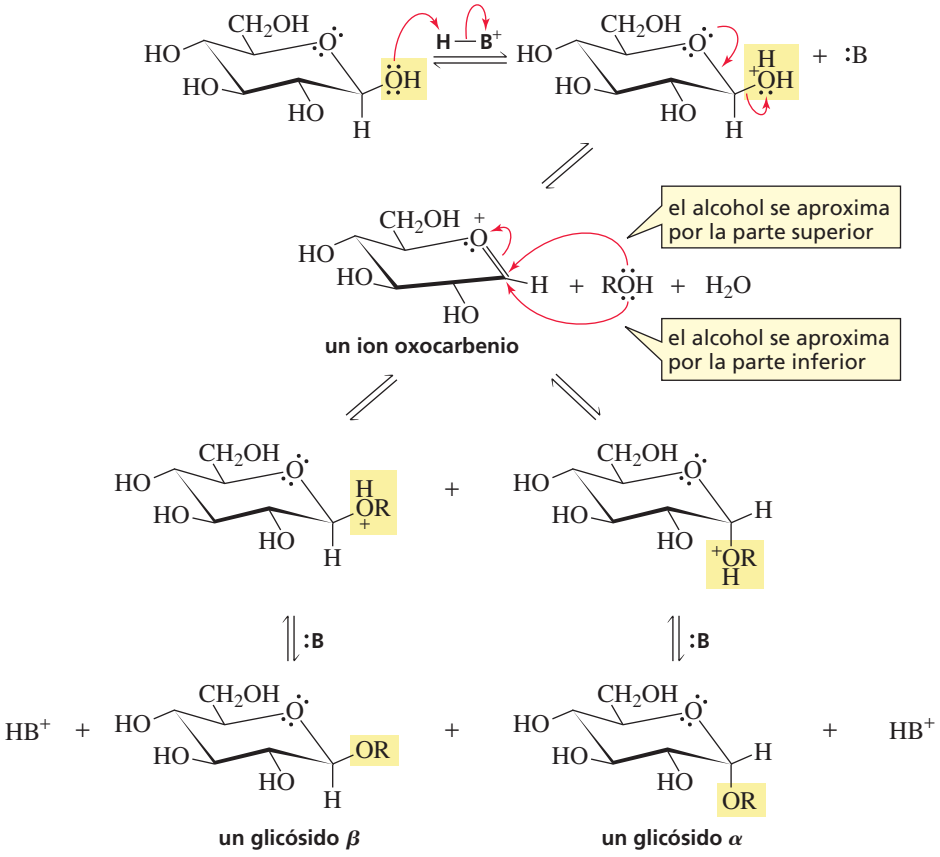
De la misma forma que un hemiacetal reacciona con un alcohol para formar un acetal (Sección 12.9), los hemiacetales cíclicos formados por un monosacárido puede reaccionar con un alcohol para formar dos acetales.



El acetal de un azúcar se llama **glicósido** y el enlace entre el carbono anomérico y el oxígeno alcoxi se llama **enlace glicosídico**. Los glicósidos se nombran reemplazando la «a» al final del azúcar con «ido». Así, un glicósido de glucosa es un glucósido, un glicósido de galactosa es un galactósido y así sucesivamente. Si se utiliza el nombre piranosa o furanosa el acetal se llama **piranósido** o **furanósido**.

Obsérvese que la reacción de un simple anómero del hemiacetal cíclico con un alcohol conduce a la formación de ambos glicósidos: α y β. El mecanismo de la reacción muestra por qué se forman ambos glicósidos.

MECANISMO DE LA FORMACIÓN DE GLICÓSIDOS



- El ácido protona el grupo OH unido al carbono anomérico
- El par solitario sobre el oxígeno del anillo ayuda a eliminar una molécula de agua. El carbono anomérico en el ion oxocarbenio resultante está hibridado como sp^2, por lo que esta parte de la molécula es plana (un ion **oxocarbenio** tiene una carga positiva que es compartida por un carbono y un oxígeno).
- Cuando el alcohol se aproxima por la parte superior del plano, se forma el glicósido β; cuando el alcohol se aproxima por la parte inferior del plano, se forma el glicósido α.

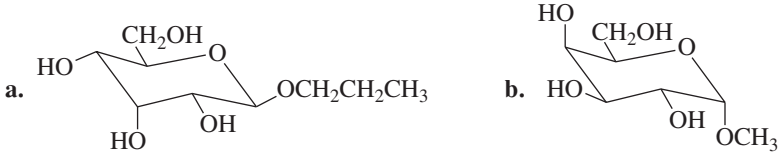
Este mecanismo es el mismo que se mostró para la formación de acetales en la Sección 12.9.

PROBLEMA 12

Dibuje los productos que se forman cuando la β-D-galactosa reacciona con etanol y HCl.

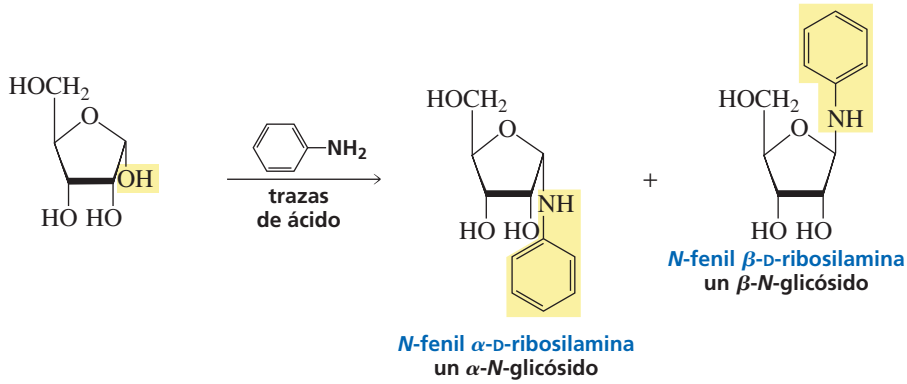
PROBLEMA 13♦ Resuelto

Nombre los siguientes compuestos:



Solución a 13a El único grupo OH en posición axial en la parte **a** es el que está en C-3. Por lo tanto, este azúcar es el epímero en C-3 de la D-glucosa, la cual es la D-alosa. El sustituyente en el carbono anomérico está en la posición β. Así, el nombre del glicósido es β-D-alósido de propilo, o β-D-alopiranósido de propilo.

La reacción de un monosacárido con una amina es similar a la reacción de un monosacárido con un alcohol. El producto de la reacción es un *N*-glicósido. Un ***N*-glicósido** tiene un nitrógeno en lugar del oxígeno en el enlace glicosídico. Las subunidades a ADN y ARN son β-*N*-glicósidos (Sección 21.1).



PROBLEMA 14♦

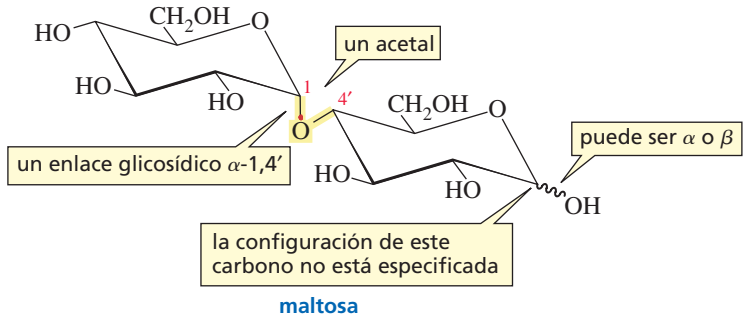
¿Por qué solo se utilizan cantidades de trazas de ácido para la formación de un *N*-glicósido?

16.9 DISACÁRIDOS

Si el grupo hemiacetal de un monosacárido forma un acetal al reaccionar con el grupo alcohol de otro monosacárido, el glicósido que se forma es un disacárido. Los **disacáridos** son compuestos que constan de dos unidades de monosacáridos unidas mediante un enlace glicosídico.

Por ejemplo, la maltosa, un disacárido obtenido al hidrolizar el almidón, contiene dos subunidades de D-glucosa unidas mediante un enlace glicosídico. Este enlace en particular se llama **enlace glicosídico α-1,4′** porque el enlace es entre el C-1 de una subunidad de azúcar y el C-4 del otro, y el oxígeno enlazado al carbono anomérico está en posición α. La prima en superíndice indica que el C-4 no está en el mismo anillo que C-1.

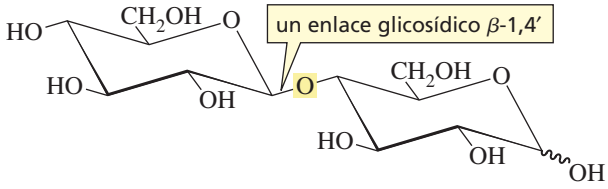
Hay que recordar que, cuando el azúcar se muestra en conformación de silla, la posición α es axial y la posición β es ecuatorial.



Obsérvese que la estructura de la maltosa no especifica la configuración del carbono anomérico que no es un acetal (el carbono anomérico de la subunidad de la derecha marcado con una línea ondulante) porque la maltosa puede existir tanto en la forma α como en la forma β. En la α-maltosa, el grupo OH unido a este carbono anomérico está en posición axial. En la β-maltosa, el grupo OH está en la posición ecuatorial.

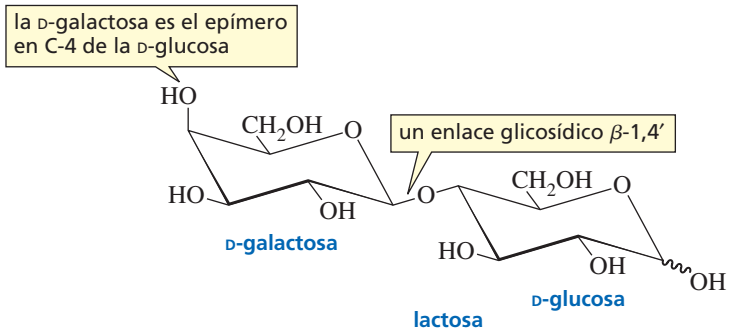
La celobiosa, un disacárido obtenido de la hidrólisis de la celulosa, también contiene dos subunidades de D-glucosa. Sin embargo la celobiosa es diferente de la maltosa debido a que las dos subunidades de glucosa está enlazadas entre sí por un **enlace**

glicosídico β-1,4′. Así, la única diferencia entre las estructuras de la maltosa y la celobiosa, es la configuración del enlace glicosídico. Al igual que la maltosa, la celobiosa existe en las formas α y β porque el grupo OH enlazado al carbono anomérico que no está involucrado en la formación del acetal puede estar en posición axial (en la celobiosa α) o en posición ecuatorial (en la celobiosa β).



celobiosa

La lactosa es un disacárido presente en la leche. Las subunidades de lactosa son D-galactosa y D-glucosa. La subunidad de D-galactosa está en forma de acetal y la subunidad de D-glucosa está en forma de hemiacetal. Las subunidades se unen por un enlace glicosídico β-1,4′.



D-galactosa

D-glucosa

lactosa

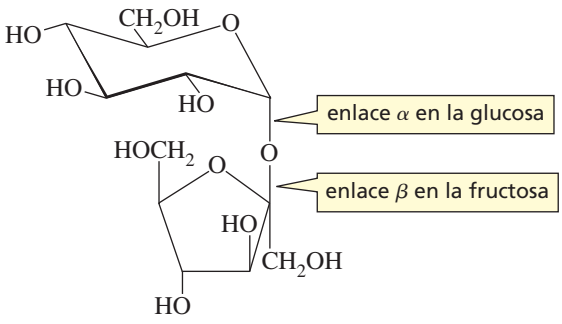
Intolerancia a la lactosa

La lactasa es una enzima que rompe específicamente los enlaces glicosídicos β-1,4′ de la lactosa. Los gatos y perros pierden su lactasa intestinal cuando se vuelven adultos; luego no pueden digerir la lactosa. Consecuentemente, cuando son alimentados con leche o productos lácteos, la lactosa sin degradar causa problemas digestivos como hinchazón, dolor abdominal y diarrea. Estos problemas ocurren porque solo los monosacáridos pueden pasar al flujo sanguíneo, y la lactosa, por ser un disacárido, tiene que pasar sin ser digerida a lo largo del tracto intestinal.

Cuando los humanos tienen gastroenteritis u otros transtornos intestinales, pierden temporalmente su lactasa, por lo que se vuelven intolerantes a la lactosa. Cerca del 75 % de los adultos pierden permanentemente su lactasa a medida que envejecen, lo que explica por qué los productos libres de lactosa son tan comúnes. Las personas con intolerancia a la lactosa pueden tomar lactasa en forma de pastillas antes de consumir productos que contienen lactosa.

La intolerancia a la lactosa es más común en personas cuyos ancestros provienen de países que no producen lácteos. Por ejemplo, solo el 3 % de los daneses son intolerantes a la lactosa, comparado con el 90 % de los chinos y japoneses y el 97 % de los tailandeses. Esta es la razón por la que no es probable encontrar productos lácteos en los menus de los restaurantes chinos.

El disacárido más común es la sacarosa, que es la sustancia que conocemos como azúcar de mesa. Extraída de la remolacha azucarera y de la caña de azúcar, la sacarosa consiste de una subunidad de D-glucosa y una subunidad de D-fructosa unidas mediante un enlace glicosídico entre el C-1 de la glucosa (en la posición α) y el C-2 de la fructosa (en la posición β).



sacarosa

una mezcla de sacarosa, glucosa y fructosa

La sacarosa tiene una rotación específica de +66,5. Cuando se hidroliza, la mezcla resultante de glucosa y fructosa 1:1 tiene una rotación específica de −22,0. Al cambiar el signo de la rotación cuando la sacarosa se hidroliza, a la mezcla 1:1 de glucosa y fructosa se le llama un *azúcar invertido*. La enzima que cataliza la hidrólisis de la sacarosa se llama invertasa. Las abejas tienen invertasa, así que la miel que producen es una mezcla de sacarosa, glucosa y fructosa. Dado que la fructosa es más dulce que la sacarosa, el azúcar invertido es también más dulce que la sacarosa.

Algunos alimentos «light» contienen fructosa en lugar de sacarosa, lo que significa que son igual de dulces con menos cantidad de azúcar (y menos calorías).

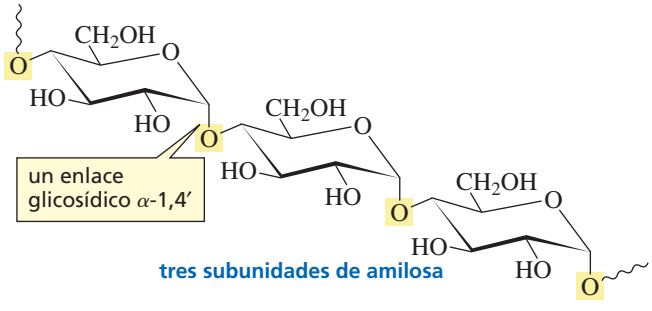
PROBLEMA 15♦

¿Cuál es la rotación específica de una mezcla en equilibrio de fructosa? (Ayuda: la rotación específica de una mezcla en equilibrio de glucosa es +52,7).

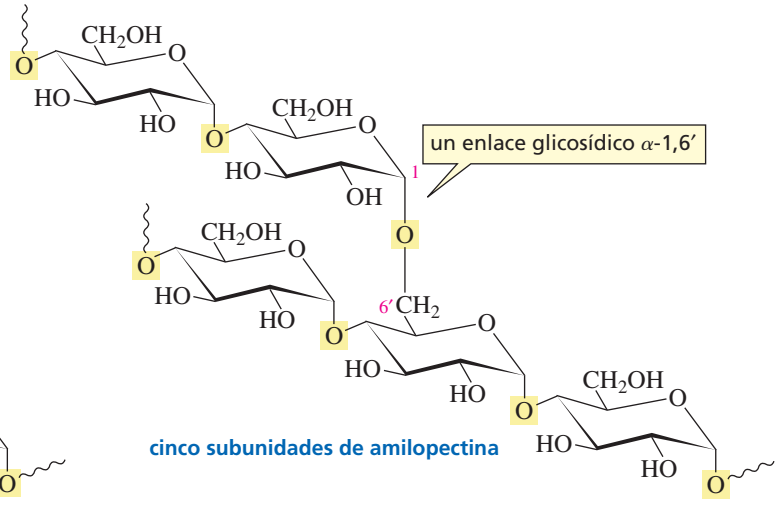
16.10 POLISACÁRIDOS

Los polisacáridos contienen entre 10 y varios miles de unidades de monosacárido unidos entre sí mediante enlaces glicosídicos. Los polisacáridos más comunes son el almidón y la celulosa.

El almidón es el principal componente de: harina, patatas, arroz, frijoles, maíz y guisantes. Es una mezcla de dos polisacáridos diferentes: amilosa (~20 %) y amilopectina (~80 %). La amilosa se compone de cadenas sin ramificar de D-glucosa unidas mediante enlaces glicosídicos α-1,4′.

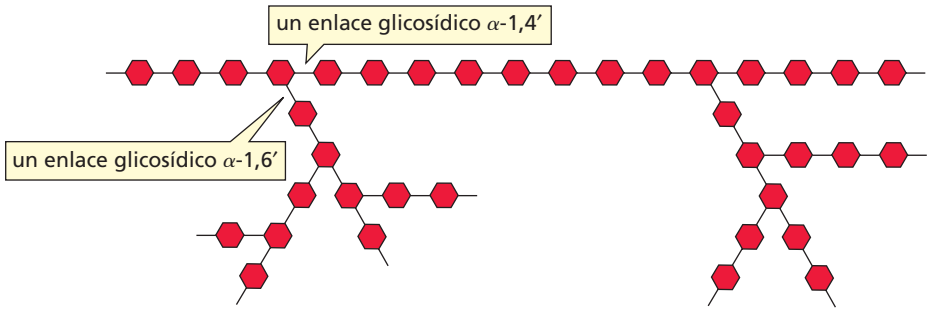


tres subunidades de amilosa



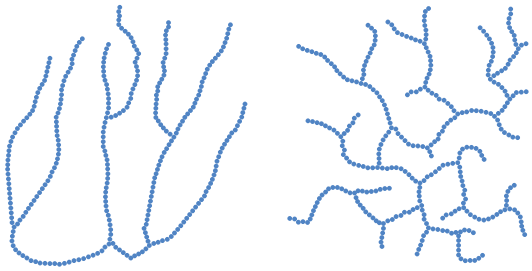
cinco subunidades de amilopectina

La amilopectina es un polisacárido ramificado. Al igual que la amilosa, se compone de cadenas de D-glucosa unidas mediante enlaces glicosídicos α-1,4′. Sin embargo, a diferencia de la amilosa, la amilopectina contiene también **enlaces glicosídicos α-1,6′**. Estos enlaces crean ramificaciones en el polisacárido (Figura 16.1). La amilopectina puede contener hasta 10^6 unidades de glucosa, lo que la hace una de las mayores moléculas presentes en la naturaleza.



◀ Figura 16.1
Ramificaciones en la amilopectina. Los hexágonos representan unidades de glucosa. Están unidos mediante enlaces glicosídicos α-1,4′ y α-1,6′.

Las células oxidan la D-glucosa en el inicio de una serie de procesos que les aportan energía (Sección 19.5). Cuando los animales tienen más D-glucosa de la que necesitan para su energía, convierten el exceso en un polímero llamado glucógeno (también se le puede llamar glicógeno). El glucógeno posee una estructura similar a la amilopectina, pero más ramificado que esta (Figura 16.2). El alto grado de ramificaciones en el glucógeno tiene importantes consecuencias fisiológicas. Cuando un animal necesita energía, muchas unidades individuales de glucosa pueden simultáneamente de los extremos de las muchas ramificaciones. Las plantas convierten el exceso de D-glucosa en almidón.



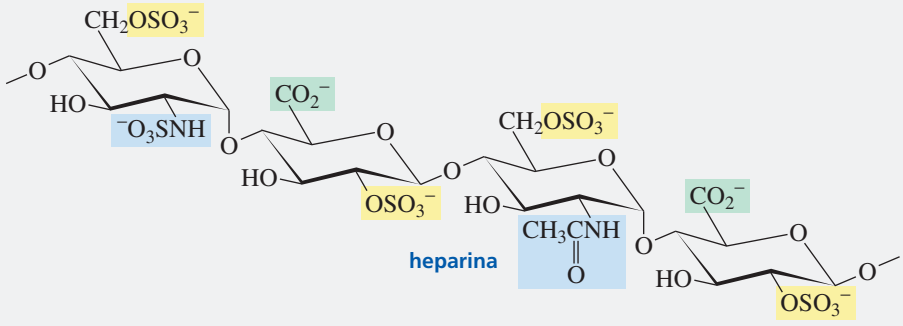
◀ Figura 16.2
Comparación de las ramificaciones en la amilopectina y en el glucógeno.

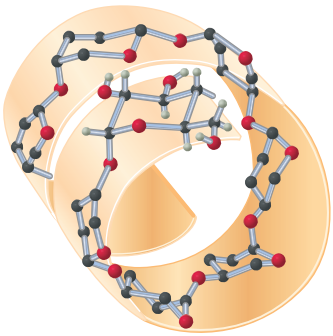
¿Porqué el dentista tiene razón?

Las bacterias presentes en la boca tienen una enzima que convierte la sacarosa en un polisacárido llamado dextrano. El dextrano está formado por unidades de glucosa unidas mediante enlaces glicosídicos α-1,3′ y α-1,6′. Cerca del 10 % de la placa dental se compone de dextrano, y las bacterias ocultas en la placa atacan el esmalte dental. Esta es la base química para que su dentista le recomiende no comer dulces. Esta es también la razón por la que el sorbitol y el manitol son los sacáridos que se añaden a las gomas de mascar «sin azúcar»: que no pueden ser convertidas en dextrano.

La heparina: un anticoagulante natural

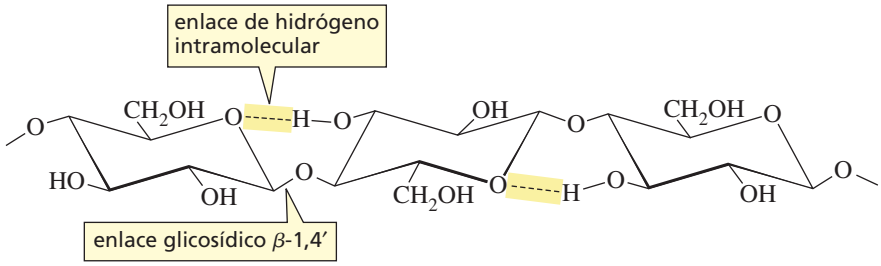
La heparina es un polisacárido presente principalmente en las células que delimitan las paredes arteriales. Algunos de sus alcoholes y grupos aminos están sulfonados, algunos de sus grupos alcohol están oxidados, y algunos de sus grupos aminos están acetilados. La heparina se libera para prevenir una coagulación excesiva cuando hay una lesión. La heparina tiene amplios usos clínicos (particularmente después de una cirugía) para prevenir la coagulación de la sangre.





▲ Figura 16.3
Los enlaces glicosídicos α-1,4′ en la amilosa hacen que esta forme una hélice hacia la izquierda. Muchos de sus grupos OH forman enlaces de hidrógeno con moléculas de agua.

La celulosa es el principal componente estructural de las plantas. El algodón, por ejemplo, se compone de aproximadamente un 90 % de celulosa y la madera cerca de un 50 %. Al igual que la amilosa, la celulosa se compone de cadenas sin ramificar de unidades de D-glucosa. Sin embargo, a diferencia de la amilosa, las unidades de glucosa en la celulosa están unidas mediante enlaces glicosídicos β-1,4′ en lugar de enlaces glicosídicos α-1,4′.



tres subunidades de celulosa

Los diferentes enlaces glicosídicos en el almidón y la celulosa otorgan diferentes propiedades a estos compuestos. Los enlaces α-glicosídicos en el almidón hacen que la amilosa forme una hélice que facilita la formación de enlaces de hidrógeno de sus grupos OH con las moléculas de agua (Figura 16.3). Como resultado, el almidón es soluble en agua.

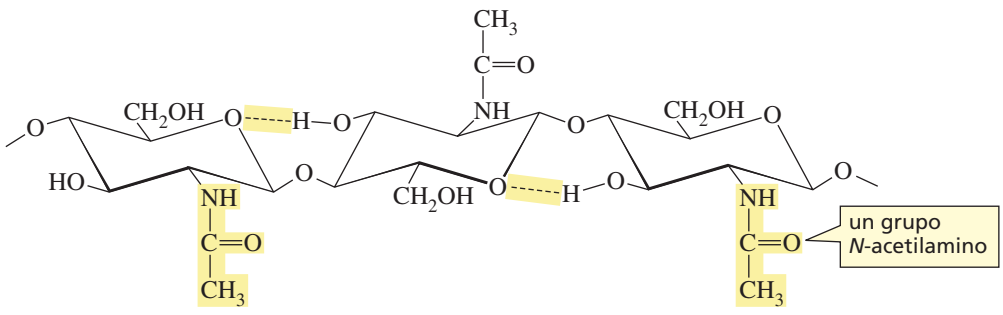
hebras de celulosa en una pared celular vegetal

Por otra parte, los enlaces β en la celulosa facilitan la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Como consecuencia, estas moléculas forman agregados lineales, que se mantienen unidos por los enlaces de hidrógeno entre cadenas contiguas. Estos grandes agregados hacen que la celulosa sea insoluble en agua. La fortaleza de estos paquetes de cadenas de polímero hacen que la celulosa sea un efectivo material estructural. La celulosa procesada también se utiliza para la producción de papel y papel celofán.

Todos los mamíferos tienen la enzima (α-glucosidasa) que hidroliza los enlaces glicosídicos α-1,4′ que mantienen unidas las moléculas de glucosa en la amilosa, amilopectina y glucógeno, pero no tienen la enzima (β-glucosidasa) que hidroliza los enlaces glicosídicos β-1,4′. Por ello, los mamíferos no pueden obtener la glucosa que necesitan comiendo celulosa. Sin embargo, las bacterias que poseen la β-glucosidasa habitan en los tractos digestivos de los animales de pastoreo, de esta forma las vacas pueden comer césped y los caballos pueden comer heno para satisfacer sus necesidades nutricionales de glucosa. Las termitas también albergan bacterias que degradan la celulosa en la madera que ingieren.

La quitina (KY-tin) es un polisacárido que es estructuralmente similar a la celulosa. Es el principal componente estructural de los caparazones de los crustáceos (tales como langostas, cangrejos y camarones) y el exoesqueleto de los insectos y otros artrópodos; es también material estructural en los hongos. Al igual que la celulosa, la quitina tienen enlaces glicosídicos β-1,4′. A diferencia de la celulosa, la quitina tiene un grupo *N*-acetilamino en lugar del grupo OH en la posición C-2. El enlace glicosídico β-1,4′ le da a la quitina su rigidez estructural.

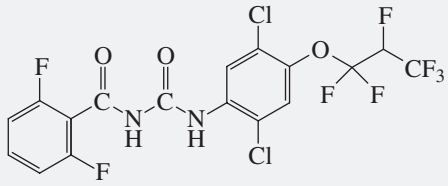
El caparazón de este cangrejo anaranjado brillante de Australia está compuesto, en gran parte, de quitina.



tres subunidades de quitina

Control de pulgas

Se han desarrollado varias sustancias diferentes para ayudar a los dueños de mascotas a controlar las pulgas. Una de estas sustancias es el lufenuron, el ingrediente activo de Program. El lufenuron obstaculiza la producción de quitina de las pulgas; las consecuencias son fatales ya que su exoesqueleto está compuesto principalmente de quitina.



lufenuron

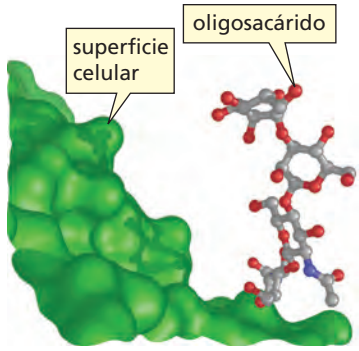
PROBLEMA 16♦

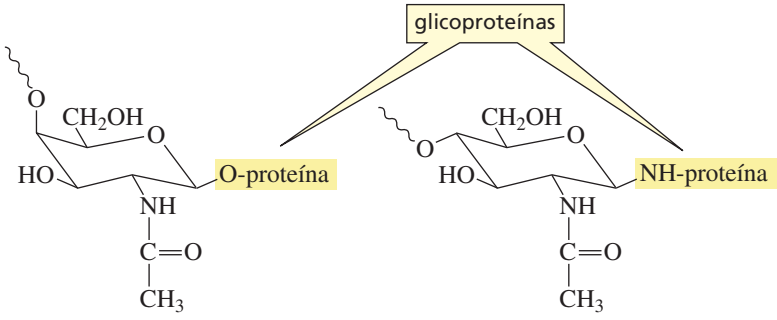
¿Cuál es la principal diferencia estructural entre:

a. amilosa y celulosa?
b. amilosa y amilopectina?
c. amilopectina y glucógeno?
d. celulosa y quitina?

16.11 CARBOHIDRATOS DE LA SUPERFICIE CELULAR

Muchas células tienen cadenas cortas de oligosacáridos en su superficie que les permite reconocer e interactuar con otras células y con virus y bacterias invasores. Estos oligosacáridos están unidos a la superficie de la célula por la reacción de un grupo OH o un NH_2 de una proteína de la membrana celular con el carbono anomérico del azúcar cíclico. Las proteínas unidas a los oligosacáridos se llaman **glicoproteínas**.



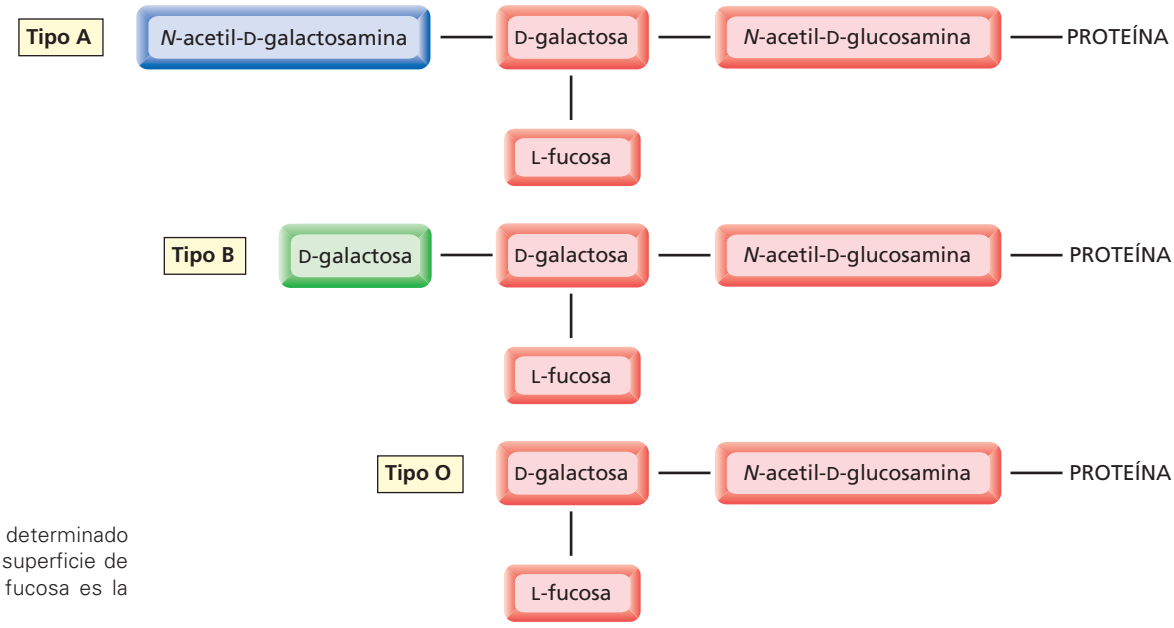


Los carbohidratos en la superficie celular sirven para que las células puedan reconocerse entre sí, sirven de puntos de unión para otras células, virus y toxinas. Por lo tanto, se ha encontrado que los carbohidratos de la superficie celular juegan un rol en diversos ámbitos como infecciones, su prevención de infección, fertilización, enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, choques sépticos y coagulación de la sangre. Las interacciones de los carbohidratos también están relacionadas con la regulación del crecimiento celular, por lo que se ha pensado que los cambios en las glicoproteínas de membrana están relacionados con transformaciones malignas.

Las diferencias en el tipo de sangre (A, B o 0) son, de hecho, diferencias en los azúcares unidos a las superficies de los glóbulos rojos. Cada tipo de sangre está asociado con diferentes estructuras de carbohidratos (Figura 16.4). La sangre de tipo AB es una mezcla de sangre tipo A y sangre tipo B.

Los *anticuerpos* son proteínas que son sintetizadas por el cuerpo como respuesta a sustancias extrañas llamadas *antígenos*. La interacción con el anticuerpo hace que el antígeno

precipite o sea señalado para su destrucción por las células del sistema inmune. Esta es la razón por la cual la sangre no se puede transferir de una persona a otra, a menos que los tipos de sangre del donante y del receptor sean compatibles. De otra forma, la sangre donada será considerada una sustancia extraña y provocará una respuesta inmune.



▶ Figura 16.4
El tipo de sangre está determinado por los azúcares en la superficie de los glóbulos rojos. La fucosa es la 6-desoxigalactosa.

Al observar la Figura 16.4, se puede comprender por qué el sistema inmune de las personas con sangre tipo A reconoce como extraña la sangre tipo B y viceversa. El sistema inmune de las personas con sangre tipo A, B y AB no reconocen la sangre tipo 0 como extraña debido a que el carbohidrato en la sangre tipo 0 es también un componente de la sangre tipo A, B y AB. De esta forma, cualquiera puede aceptar sangre tipo 0 y por ello, las personas con este tipo de sangre se llaman donantes universales. Las personas con sangre tipo AB pueden aceptar sangre de los tipos AB, A, B y 0, por lo que se les conoce como receptores universales.

PROBLEMA 17♦

Con ayuda de la Figura 16.4, puede responder a las siguientes preguntas:

a. Las personas con sangre tipo 0 pueden donar sangre a cualquiera, pero no pueden recibir sangre de todos. ¿Cuáles son los tipos de sangre que no pueden recibir?

b. Las personas con sangre tipo AB pueden recibir sangre a cualquiera, pero no pueden donar sangre a todos. ¿Cuáles son los tipos de sangre a los que no pueden donar?

16.12 EDULCORANTES ARTIFICIALES

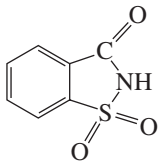
Tabla 16.3 Poder edulcorante relativo

Glucosa	1,00
Sacarosa	1,45
Fructosa	1,65
Aspartamo	200
Acesulfamo de potasio	200
Sacarina	300
Splenda	600

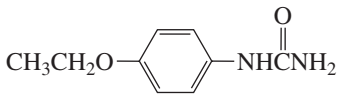
Para que una molécula sea dulce al paladar, se debe unir al receptor en las papilas gustativas en la lengua. La unión de esta molécula provoca un impulso nervioso que pasa de las papilas gustativas al cerebro, donde la molécula es interpretada como de sabor dulce. Los azúcares difieren en su poder edulcorante (Tabla 16.3).

Los desarrolladores de edulcorantes artificiales deben evaluar los productos en función de muchos factores (tales como toxicidad, estabilidad, y costo) además del sabor. La sacarina (Sweet' N Low), el primer endulcorante sintético, fue descubierta accidentalmente por Ira Remsen en 1879. Una tarde, notó que los panecillos inicialmente sabían dulces y luego amargos. Dado que su esposa no notó un sabor inusual en estos panes, Remsen probó sus dedos y vio que tenían el mismo sabor extraño. Al día siguiente saboreó los productos químicos con los que había estado trabajando el día anterior y encontró que uno tenía un sabor

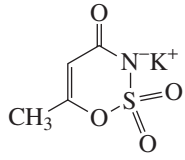
extremadamente dulce (por extraño que parezca hoy en día, en aquella época era común que los químicos probarán el sabor de los compuestos para caracterizarlos). Llamó a este compuesto sacarina. A pesar de su nombre, la sacarina no es un sacárido.



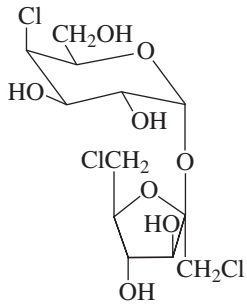
sacarina



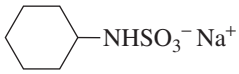
dulcina



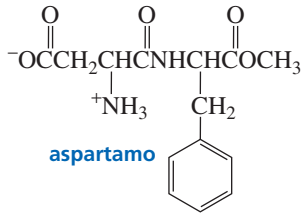
acesulfamo de potasio



sucralosa



ciclamato de sodio



aspartamo

Como la sacarina tiene muy poco valor calórico, se convirtió en un importante sustituto de la sacarosa cuando se comercializó en 1885. El principal problema nutricional en occidente era (y todavía es) el sobreconsumo de azúcar y sus consecuencias: obesidad, enfermedades del corazón y caries dental. La sacarina es también una bendición para las personas con diabetes, que deben limitar el consumo de glucosa y sacarosa. Aunque la toxicidad de la sacarina no había sido estudiada cuando fue comercializada (nuestras preocupaciones sobre la toxicidad son bastante recientes), posteriormente se han hecho amplios estudios mostrando que la sacarina es inocua. En 1912, la sacarina fue temporalmente prohibida en los Estados Unidos, no porque existiera una preocupación sobre su toxicidad, sino porque existía una preocupación sobre la pérdida de los valores nutricionales del azúcar.

La dulcina fue el segundo edulcorante sintético en ser descubierto (1884). Aunque no poseía el amargor (posgusto metálico asociado a la sacarina), nunca adquirió mucha popularidad. La dulcina se retiró del mercado en 1951 como respuesta a las preocupaciones sobre su toxicidad.

El ciclamato de sodio se convirtió en un edulcorante no nutritivo ampliamente utilizado en la década de 1950, pero fue prohibido en los Estados Unidos unos 20 años después tras dos estudios que aparentemente mostraron que grandes cantidades de ciclamato de sodio provocaban cáncer de hígado en ratones.

El aspartamo (NutraSweet, Equal) fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) en 1981. Como el aspartamo contiene una subunidad de fenilalanina, no debería ser utilizado por las personas con la enfermedad genética conocida como fenilcetonuria (PKU por sus siglas en inglés, ver página 595).

El acesulfamo de potasio (Sweet and Safe, Sunette, Sweet One) fue aprobado en 1988. Tiene menos sabor posterior que la sacarina y es más estable que el aspartamo a altas temperaturas.

La sucralosa (Splenda) es el edulcorante sintético más recientemente aprobado (1991). Conserva su dulzor en comida almacenada por largos periodos y con altas temperaturas en el horneado. La sucralosa está hecha de sacarosa, reemplazando selectivamente tres grupos OH de la sacarosa con cloros. Durante la cloración, la posición 4 del anillo de glucosa se invierte, por lo que la sucralosa es un galactopiranósido y no un glucopiranósido. La sucralosa es el único endulzante artificial que tiene una estructura similar a la de un carbohidrato. Sin embargo, debido a los átomos de cloro, el cuerpo no la reconoce como un carbohidrato, por lo que se elimina del cuerpo en lugar de ser metabolizada.

El hecho de encontrar edulcorantes sintéticos con muy diferentes estructuras, demuestra que la sensación de dulzor no es producida por una única forma molecular.

Ingesta diaria admisible

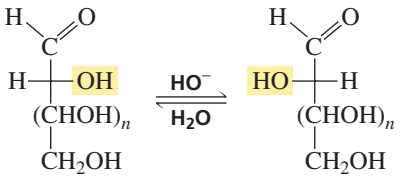
La FDA ha establecido un valor de ingesta diaria admisible (IDA) para muchos ingredientes alimenticios autorizados. La IDA es la cantidad de sustancia que una persona puede consumir de forma segura, cada día de su vida. Por ejemplo, la IDA para el acesulfamo de potasio es de 15 mg/kg · día. Esto significa que cada día una persona de unos 65 kg puede consumir una cantidad de acesulfamo de potasio suficiente para endulzar ocho litros de bebida. La IDA para la sucralosa es de 5 mg/kg · día.

CONCEPTOS A RECORDAR

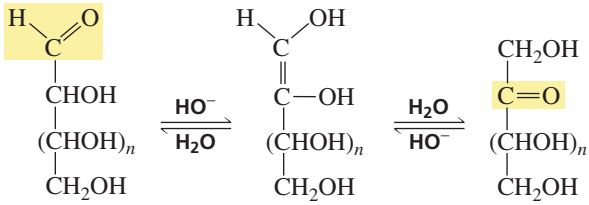
- Los **compuestos biorgánicos** (compuestos organicos presentes en los sistemas vivos) cumplen los mismos principios químicos que las moléculas orgánicas pequeñas.
- Gran parte de la estructura de los compuestos bioorgánicos está orientada al **reconocimiento molecular**.
- Los **carbohidratos** son polihidroxialdehídos (**aldosas**) o polihidroxicetonas (**cetosas**), o compuestos formados por la unión de aldosas y cetosas.
- Las notaciones D y L describen la configuración del centro asimétrico de un **monosacárido** que está más abajo en una proyección de Fischer. Las configuraciones de los otros centros asimétricos son diferenciados en el nombre. La mayoría de los azúcares presentes en la naturaleza son D-azúcares.
- Las cetosas presentes en la naturaleza tienen el grupo cetona en la posición 2.
- Los **epímeros** difieren en la configuración de un único centro asimétrico: la D-manosa es el epímero en C-2 de la D-glucosa y la D-galactosa es el epímero en C-4 de la D-glucosa.
- En medio básico, un monosacárido se convierte en una mezcla de polihidroxialdehídos y polihidroxicetonas.
- El grupo aldehído o cetona de un **monosacárido** reacciona con uno de sus grupos OH para formar hemiacetales cíclicos: la glucosa forma α-D-glucosa y β-D-glucosa. En una disolución acuosa en equilibrio existe más β-D-glucosa que α-D-glucosa.
- La α-D-glucosa y la β-D-glucosa son **anómeros**, difieren solo en la configuración del **carbono anomérico**, el cual es el carbono que era el carbonilo en la forma de cadena abierta.
- Un cambio lento en la rotación óptica hacia un valor de equilibrio se denomina **mutarotación**.
- La posición α es axial cuando el azúcar se muestra en conformación de silla y hacia abajo cuando el azúcar se muestra en una proyección de Haworth; la posición β es ecuatorial cuando el azúcar se muestra en conformación de silla y hacia arriba cuando el azúcar se muestra en proyección de Haworth.
- Los azúcares con anillos de seis miembros se denominan **piranosas**; los azúcares con anillos de cinco miembros se denominan **furanosas**.
- El monosacárido más abundante en la naturaleza es la D-glucosa. Todos los grupos OH en la β-D-glucosa están en posiciones ecuatoriales.
- Un hemiacetal cíclico puede reaccionar con un alcohol para formar un acetal, llamado **glicósido**. Si se utiliza el nombre «piranosa» o «furanosa», el acetal se llama **piranósido** o **furanósido**, respectivamente.
- El enlace entre el carbono anomérico y el oxígeno alcoxi se llama **enlace glicosídico.**
- Los **disacáridos** consisten en dos monosacáridos unidos entre sí mediante un enlace glicosídico. La maltosa tiene un **enlace glicosídico α-1,4′** entre dos subunidades de glucosa; la celobiosa tiene un **enlace glicosídico β-1,4′** entre dos subunidades de glucosa.
- El disacárido más común es la sacarosa, tiene una subunidad de D-glucosa y una subunidad de D-fructosa unidas por sus carbonos anoméricos.
- Los **oligosacáridos** contienen de 3 a 10 monosacáridos y los **polisacáridos** contienen desde 10 hasta varios miles de monosacáridos, unidos entre sí mediante enlaces glicosídicos.
- El almidón se compone de amilosa y amilopectina. La amilosa tiene cadenas sin ramificar de unidades de D-glucosa unidas mediante enlaces glicosídicos α-1,4′.
- La amilopectina, también, tiene cadenas de D-glucosa unidas por enlaces glicosídicos α-1,4′, pero también tiene enlaces glicosídicos α-1,6′ para crear ramificaciones. El glucógeno es similar a la amilopectina, pero tiene más ramificaciones.
- La celulosa tiene cadenas sin ramificaciones de unidades de D-glucosa unidas mediante enlaces glicosídicos β-1,4′.
- Los enlaces α hacen que la amilosa forme una hélice y sea soluble en agua; los enlaces β permiten a las moléculas de celulosa formar arreglos lineales y ser insoluble en agua.
- Las superficies de muchas células contienen oligosacáridos pequeños que permiten a las células interactuar con otras. Los oligosacáridos están unidos a la superficie de la célula por grupos proteicos.
- Las proteínas unidas a los oligosacáridos se llaman **glicoproteínas**.

RESUMEN DE REACCIONES

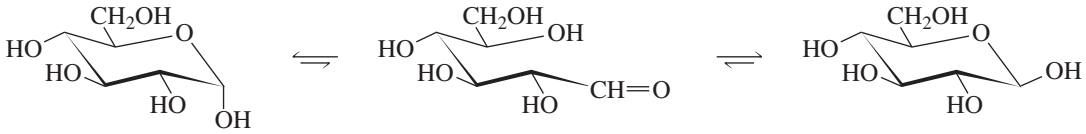
1. Epimerización (Sección 16.5). El mecanismo de la reacción se muestra en la página 530.



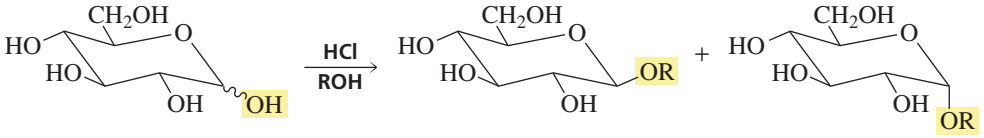
2. Transposición enodiólica (Sección 16.5). El mecanismo de la reacción se muestra en la página 531.



3. Formación de hemiacetales (Sección 16.6)



4. Formación de glicósidos (Sección 16.8). El mecanismo de la reacción se muestra en la página 537.



PROBLEMAS

18. Nombre los epímeros de la D-glucosa.

19. Responda a las siguientes preguntas sobre las ocho aldopentosas:
a. ¿Cuáles son los enantiómeros? **b.** ¿Cuáles son los epímeros en C-2?

20. Al reducir el grupo carbonilo de cada una de las ocho D-aldohexosas con $NaBH_4$ y protonar cada uno de los productos con HCl. ¿Qué productos son ópticamente activos? (*Ayuda*: un compuesto ópticamente activo no tiene un plano de simetría)

21. Cuando la D-tagatosa se añade a una disolución acuosa básica, se obtiene una mezcla en equilibrio de monosacáridos, dos de los cuales son aldohexosas y dos de los cuales son cetohexosas. Identifique las aldohexosas y las cetohexosas.

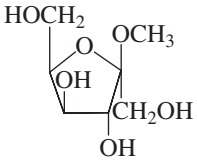
22. Si la rotación específica de la α-D-glucosa es +112,2, ¿Cuál es la rotación específica de la α-L-glucosa?

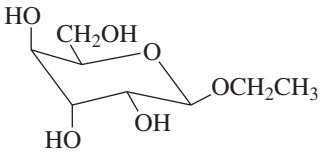
23. La reacción de un mol de D-ribosa con un mol de metanol y HCl forma cuatro productos. Dibuje los productos.

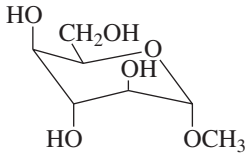
24. ¿La maltosa, la lactosa y la sacarosa, experimentan mutarotación?

25. Con la finalidad de sintetizar D-galactosa, una estudiante fue al almacén de reactivos y tomó algo de D-lixosa como reactivo de partida. Las etiquetas se habían caído de las botellas que contenían D-lisosa y D-xilosa. ¿Cómo podría determinar cuál de las botellas contiene D-lixosa? (*Ayuda*: véase el Problema 20).

26. Nombre los siguientes compuestos:

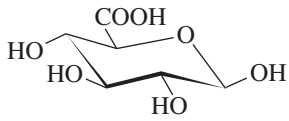
a. 

b. 

c. 

27. Hidrolice en medio ácido cada uno de los compuestos del Problema 26. En cada caso, se obtendrá un monosacárido cíclico y de cadena abierta. Dibuje el monosacárido de cadena abierta en una proyección de Fischer.

28. El ácido D-glucurónico se encuentra en plantas y animales. Una de sus funciones es detoxificar los compuestos venenosos que contienen grupos OH, reaccionando con ellos en el hígado para formar glucurónidos. Los glucurónidos son solubles en agua y por lo tanto son excretados con rapidez. Después de la ingestión de un veneno como la turpentina o el fenol, los glucurónidos de estos compuestos se encuentran en la orina. Dibuje la estructura de los glucurónidos α y β formados por la reacción del ácido β-D-glucurónico y el fenol.



ácido β-D-glucurónico

29. El ácido hialurónico, es un componente del tejido conectivo, se conoce como el humectante natural. Es el fluido que lubrica articulaciones y músculos. Es un polímero alternado de subunidades N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico unidas por enlaces glicosídicos β-1,3′. Dibuje un segmento corto del ácido hialurónico.

30. El sulfato de condroitina proporciona resistencia a la compresión en los cartílagos. Es similar al ácido hialurónico excepto que tiene un grupo sulfato OSO_3^- en la posición 6 en la subunidad de *N*-acetil-D-glucosamina. Dibuje un segmento corto de sulfato de condroitina.

31. Un estudiante aisló un monosacárido y determinó que tiene una masa molecular de 150 g/mol. Para gran sorpresa, encontró que no era ópticamente activo. ¿Cuál es la estructura del monosacárido?

32. Proponga un mecanismo para la formación de la D-alosa a partir de D-glucosa en disolución básica.

33. Dibuje el mecanismo para la interconversión de α-D-glucosa y β-D-glucosa en HCl diluido.

34. Dibuje cada uno de los siguientes compuestos:

a. β-D-talopiranosa
b. α-D-idopiranosa
c. α-D-tagatopiranosa
d. β-D-psicofuranosa
e. β-L-talopiranosa
f. α-L-tagatopiranosa

35. Cuando la D-fructosa se disuelve en D_2O y la disolución es básica, la D-fructosa que se recupera de la disolución tiene un promedio de 1,7 átomos de deuterio unidos al carbono C-1 por molécula. Muestre el mecanismo que explica la incorporación de estos átomos de deuterio en la D-fructosa.

36. Dibuje el mecanismo para la formación de la β-maltosa a partir de α-D-galactosa y β-D-glucosa en HCl diluido.

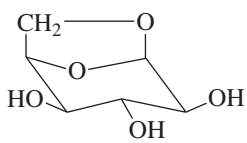
37. Explique por qué el grupo OH de C-3 de la vitamina C es más ácido que el grupo OH C-2.

38. Dibuje el mecanismo para la hidrólisis de la maltosa catalizada por ácido.

39. Calcule los porcentajes de α-D-glucosa y β-D-glucosa presentes en el equilibrio a partir de las rotaciones específicas de la α-D-glucosa y β-D-glucosa y la mezcla de equilibrio. Compare sus valores con los dados en la Sección 16.6. (*Ayuda*: La rotación específica de la mezcla equivale a la rotación específica de la α-D-glucosa multiplicada por la fracción de glucosa presente en la forma α, más la rotación específica de la β-D-glucosa multiplicada por la fracción de glucosa presente en la forma β).

40. Prediga si la D-altrosa existe preferencialmente como una piranosa o una furanosa. (*Ayuda*: En la estructura más estable para un anillo de cinco miembros, todos los sustituyentes adyacentes son trans).

41. Cuando una piranosa está en conformación de silla en la cual el grupo CH_2OH y el grupo OH en C-1 están ambos en posiciones axiales, los dos grupos pueden reaccionar para formar un acetal. A esto se le llama la forma anhidra del azúcar (porque ha perdido agua). La forma anhidra de la D-idosa se muestra aquí. Explique por qué cerca del 80 % de la D-idosa existe en la forma anhidra en una disolución acuosa a 100 °C, pero solo cerca del 0,1 % de la D-glucosa existe en la forma anhidra bajo las mismas condiciones.



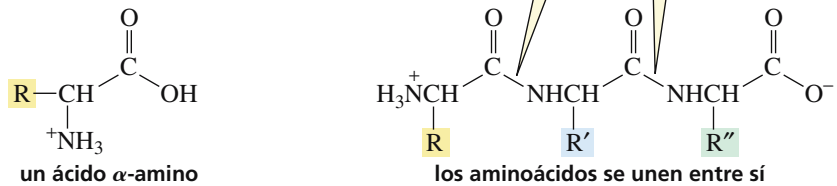
forma anhidra de la D-idosa

17 Química Orgánica de aminoácidos, péptidos y proteínas

Las telarañas, la seda, los músculos y la lana son proteínas. En este capítulo, se averiguará por qué los músculos y la lana pueden estirarse, pero no las telarañas y la seda. También se verá cómo una reacción de reducción seguida de una reacción de oxidación pueden alterar la estructura del pelo (otra proteína) de lacio a rizado o de rizado a lacio.

Los tres tipos de polímeros más abundantes en la naturaleza son los polisacáridos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Se acaban de estudiar los polisacáridos (Sección 16.10); ahora se pondrá atención a las proteínas y los péptidos, similares a las proteínas pero más cortos. (Los ácidos nucleicos se tratan en el Capítulo 21).

Los **péptidos** y **proteínas** son polímeros de aminoácidos. Los aminoácidos se unen entre sí mediante enlaces amida. Un **aminoácido** es un ácido carboxílico con un grupo amino protonado en el carbono α.



un ácido α-amino carboxílico protonado

un aminoácido

los aminoácidos se unen entre sí mediante enlaces amida

un tripéptido

Los polímeros de aminoácidos pueden componerse de cualquier número de aminoácidos. Un **dipéptido** contiene dos aminoácidos enlazados entre sí, un **tripéptido** contiene tres, un **oligopéptido** contiene de 4 a 10 y un **polipéptido** contiene muchos. Las proteínas son polímeros presentes en la naturaleza hechos de 40 a 4.000 aminoácidos. Las proteínas realizan muchas funciones en los sistemas vivos (Tabla 17.1).

Tabla 17.1 Ejemplos de las diferentes funciones de las proteínas en los seres vivos

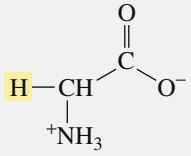
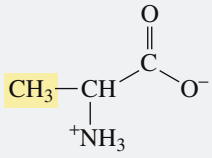
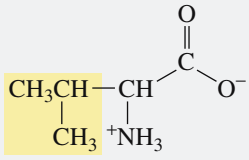
Proteínas estructurales	Proporcionan resistencia a las estructuras biológicas o protegen a los organismos en su entorno. Por ejemplo, el colágeno es el principal componente de los huesos, músculos y tendones; la queratina es el principal componente del pelo, plumas, pieles y capa externa de la piel.
Proteínas de defensa	El veneno de las serpientes y las toxinas de las plantas son proteínas que les protegen de los depredadores. Las proteínas de coagulación de la sangre protegen al sistema vascular cuando este se lastima. Los anticuerpos y los antibióticos peptídicos nos protegen de las enfermedades.
Enzimas	Las enzimas son proteínas que catalizan las reacciones que ocurren en las células.
Hormonas	Las hormonas son compuestos que regulan las reacciones que ocurren en los seres vivos y algunas de ellas son proteínas.
Proteínas con funciones fisiológicas	Estas proteínas incluyen las que transportan y almacenan oxígeno en el cuerpo, almacenan oxígeno en los músculos y contraen los músculos.

Las proteínas se pueden clasificar en fibrosas y globulares. Las **proteínas fibrosas** contienen grandes cadenas de polipéptidos organizados en forma de manejos filamentosos; estas proteínas son insolubles en agua. Las **proteínas globulares** tienden a presentar formas relativamente esféricas y la mayoría son solubles en agua. Todas las proteínas estructurales son proteínas fibrosas, la mayoría de las enzimas son proteínas globulares.

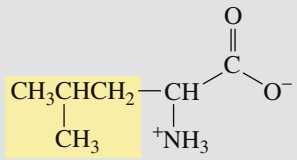
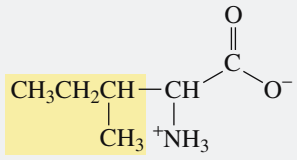
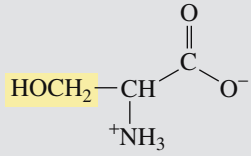
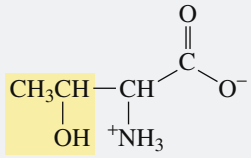
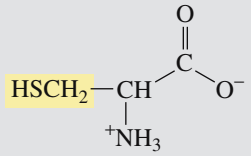
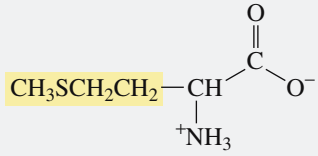
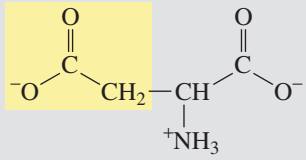
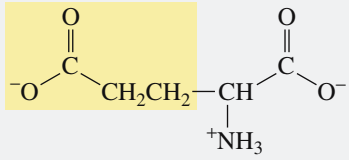
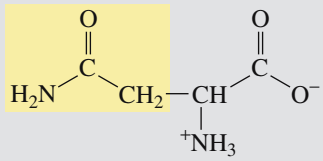
17.1 NOMENCLATURA DE LOS AMINOÁCIDOS

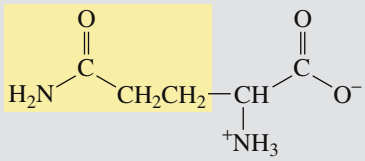
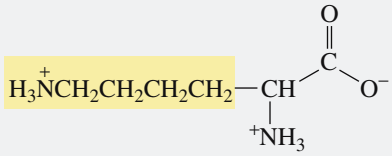
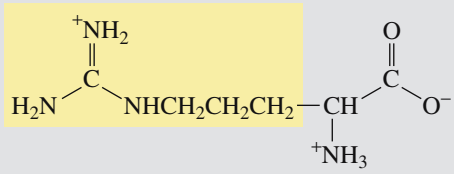
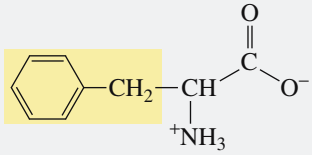
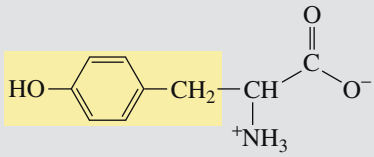
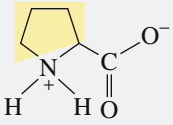
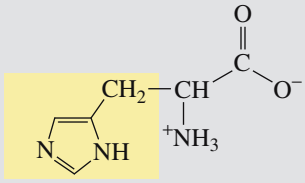
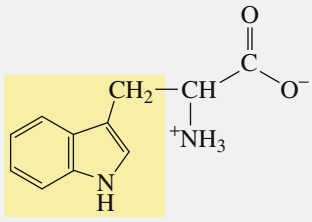
La Tabla 17.2 muestra las estructuras de los 20 aminoácidos más comunes en la naturaleza y la frecuencia con la que aparecen en las proteínas. Hay otros aminoácidos en la naturaleza, pero no son frecuentes. Obsérvese que los aminoácidos difieren solo en el sustituyente (R) que está unido al carbono α. La amplia variación entre sus sustituyentes (llamados **cadenas laterales**) es lo que da a las proteínas su gran diversidad estructural y, en consecuencia, su gran diversidad funcional. Obsérvese también que todos los aminoácidos (excepto la prolina) contienen un grupo amino primario. La prolina contiene un grupo amino secundario incorporado dentro de un anillo de cinco miembros.

Tabla 17.2 Aminoácidos presentes en la naturaleza y su forma predominante a pH fisiológico (7,4)

	Fórmula	Nombre	Abreviaturas		Abundancia relativa promedio en proteínas
Aminoácidos con cadenas laterales alifáticas		Glicina	Gly	G	7,5 %
		Alanina	Ala	A	9,0 %
		Valina*	Val	V	6,9 %

(continúa)

	Fórmula	Nombre	Abreviaturas		Abundancia relativa promedio en proteínas
		Leucina*	Leu	L	7,5 %
		Isoleucina*	Ile	I	4,6 %
Aminoácidos que contienen grupos hidroxilo		Serina	Ser	S	7,1 %
		Treonina*	Thr	T	6,0 %
Aminoácidos que contienen azufre		Cisteína	Cys	C	2,8 %
		Metionina*	Met	M	1,7 %
Aminoácidos ácidos		Aspartato (ácido aspártico)	Asp	D	5,5 %
		Glutamato (ácido glutámico)	Glu	E	6,2 %
Amidas de los aminoácidos ácidos		Asparagina	Asn	N	4,4 %

	Fórmula	Nombre	Abreviaturas		Abundancia relativa promedio en proteínas
		Glutamina	Gln	Q	3,9 %
Aminoácidos básicos		Lisina*	Lys	K	7,0 %
		Arginina*	Arg	R	4,7 %
Aminoácidos que contienen anillos de benceno		Fenilalanina*	Phe	F	3,5 %
		Tirosina	Tyr	Y	3,5 %
Aminoácidos heterocíclicos		Prolina	Pro	P	4,6 %
		Histidina*	His	H	2,1 %
		Triptófano*	Trp	W	1,1 %

* Aminoácido esencial.

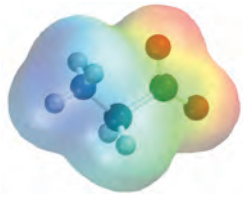
Los aminoácidos siempre se denominan por sus nombres comunes. A menudo, el nombre indica algo sobre el aminoácido. Por ejemplo, la glicina obtiene su nombre de su sabor dulce (*glykos* es la palabra griega para «dulce»), y la valina, al igual que el ácido valérico tiene cinco carbonos. La asparagina se encontró primero en los espárragos y la tirosina se aisló del queso (*tyros* es la palabra griega para «queso»).

Obsérvese que, a pesar de su nombre, la isoleucina tiene un sustituyente *sec*-butilo, no un sustituyente isobutilo. La leucina es el aminoácido que tiene un sustituyente isobutilo. Cada uno de los aminoácidos tiene una abreviatura de tres letras (en la mayoría de los casos corresponden a las tres primeras letras de su nombre) y una abreviatura de una sola letra.

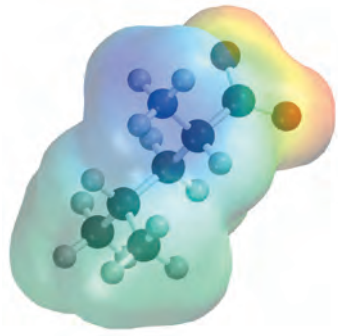
La prolina, la histidina y el triptófano son aminoácidos heterocíclicos. Ya se ha hecho notar que la prolina, con su nitrógeno incorporado dentro de un anillo de cinco miembros, es el único aminoácido que contiene un grupo amino secundario. La histidina es una alanina sustituida con un imidazol. El imidazol es un compuesto aromático porque su ciclo es plano, cada uno de sus átomos del anillo tiene un orbital *p* y tiene tres pares de electrones π deslocalizados (Sección 7.14). El valor de pK_a de un anillo de imidazol protonado es 6,0, por lo que el anillo puede existir tanto en la forma ácida y en la forma básica a pH fisiológico (7,4).

El triptófano es una alanina con un sustituyente indol. Al igual que el imidazol, el indol es un compuesto aromático. Como se necesita el par solitario del nitrógeno del indol para la aromaticidad del compuesto, el indol es una base muy débil (el valor de pK_a del indol protonado es de $-2{,}4$). Por lo tanto, el nitrógeno del anillo en el triptófano nunca está protonado en condiciones fisiológicas.

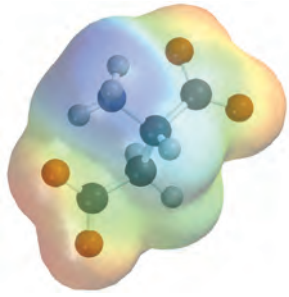
Los 10 aminoácidos señalados con asteriscos (*) en la Tabla 17.2 son los **aminoácidos esenciales**. Los seres humanos deben obtenerlos en su dieta porque no pueden sintetizarlos o bien no pueden sintetizar las cantidades necesarias. Por ejemplo, los humanos deben tener una fuente de fenilalanina en la dieta porque no pueden sintetizar anillos de benceno. Sin embargo, no requieren tirosina en su dieta porque son capaces de sintetizarla a partir de la fenilalanina (Sección 19.7). Aunque los humanos pueden sintetizar arginina, esta se necesita para el crecimiento en mayores cantidades de las que se pueden sintetizar. Por lo que la arginina se considera una aminoácido esencial para niños pero no para adultos.



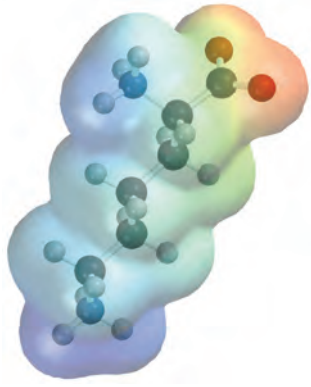
glicina



leucina



aspartato



lisina

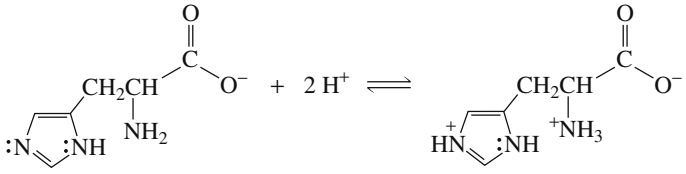
Proteínas y nutrición

Las proteínas son un importante componente de nuestras dietas. La proteína consumida se hidroliza en el cuerpo en aminoácidos individuales. Algunos de estos aminoácidos se utilizan para sintetizar las proteínas que el cuerpo necesita, otros se descomponen (son metabolizados) para aportar energía y otros son utilizados como reactivos de partida para la síntesis de compuestos no proteicos que el cuerpo necesita, tales como la tiroxina (Sección 7.17), adrenalina y melanina (Sección 19.7).

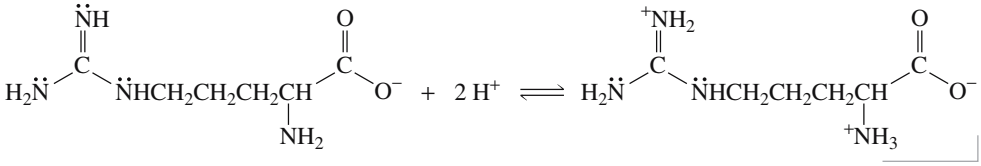
Las proteínas completas (carne, pescado, huevos y leche) contienen los 10 aminoácidos esenciales. Por ejemplo, los frijoles y los guisantes son deficientes en metionina, el maíz es deficiente en lisina y triptófano, el arroz es deficiente en lisina y treonina. Por lo tanto, las personas vegetarianas deben tener una dieta que incluya proteínas de diferentes fuentes.

PROBLEMA 1

a. Explique por qué, cuando el anillo de imidazol de la histidina se protona, el nitrógeno con el doble enlace es el nitrógeno que acepta el protón. (Ayuda: los electrones localizados son más aptos para ser protonados que los electrones deslocalizados).



b. Explique por qué, cuando se protona el grupo guanidino de la arginina, el nitrógeno que acepta el protón es el nitrógeno con el doble enlace.



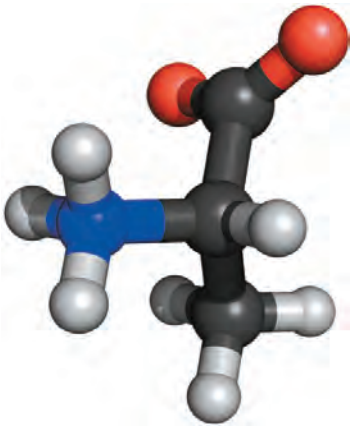
17.2 CONFIGURACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS

El carbono α de todos los aminoácidos presentes en la naturaleza (excepto la glicina) es un centro asimétrico. Por lo tanto, 19 de los 20 aminoácidos mostrados en la Tabla 17.2 pueden existir como enantiómeros. La notación D y L utilizada para los monosacáridos (Sección 16.2) también se usa para los aminoácidos.

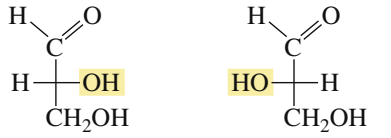
Los monosacáridos presentes en la naturaleza tienen configuración D.

Los aminoácidos presentes en la naturaleza tienen configuración L.

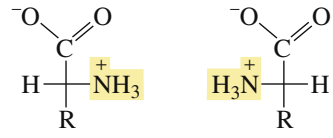
Un aminoácido dibujado en la proyección de Fischer con el grupo carboxilo en la parte superior, y el grupo R en la parte inferior del eje vertical, es un **D-aminoácido** si el grupo amino está a la derecha, y un **L-aminoácido** si el grupo amino está a la izquierda. A diferencia de los monosacáridos, en los cuales el isómero D es el que aparece en forma natural, la mayoría de los aminoácidos presentes en la naturaleza tienen configuración L. Hasta la fecha, los D-aminoácidos se han encontrado únicamente en unos pocos péptidos antibióticos y en pequeños péptidos unidos a las paredes celulares de bacterias (en la Sección 18.11, se verá cómo se puede convertir un L-aminoácido en un D-aminoácido).



L-alanina
un aminoácido



D-gliceraldehído L-gliceraldehído

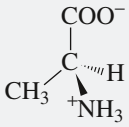


D-aminoácido L-aminoácido

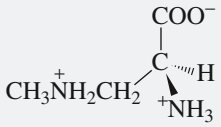
¿Por qué los azúcares son D y los aminoácidos son L? Aunque no tiene importancia que la naturaleza haya «seleccionado» un isómero u otro, sí es importante que solo uno haya sido seleccionado. Por ejemplo, las proteínas que contienen tanto aminoácidos D como L, no se pliegan bien, y sin un plegamiento apropiado no puede haber catálisis (Sección 17.12). También era importante que el mismo isómero fuera sintetizado por todos los organismos. Por ejemplo, dado que los mamíferos tienen L-aminoácidos, los L-aminoácidos deben ser los isómeros sintetizados por aquellos organismos que sirven de alimento a los mamíferos.

Aminoácidos y enfermedades

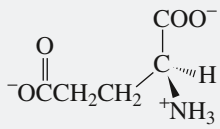
El pueblo chamorro de Guam tiene una alta incidencia de un síndrome que se parece a la esclerosis lateral amniotrófica (ELA, o ALS, por sus siglas en inglés o enfermedad de Lou Gehrig) con elementos de la enfermedad de Parkinson y demencia. Este síndrome se desarrolló durante la II guerra mundial cuando, como resultado de la escasez de alimentos, la tribu consumió grandes cantidades de semillas de *Cycas micronesica*. Las semillas contienen β-metilamino-L-alanina, un aminoácido que se une a los receptores de glutamato. Cuando se le da a los monos β-metilamino-L-alanina, desarrollan algunas características de este síndrome. Por ello, existe la esperanza de que, al estudiar el mecanismo de acción de la β-metilamino-L-alanina, se pueda conocer mejor cómo se desarrolla el ELA y la enfermedad de Parkinson.



L-alanina



β-metilamino-L-alanina



L-glutamato

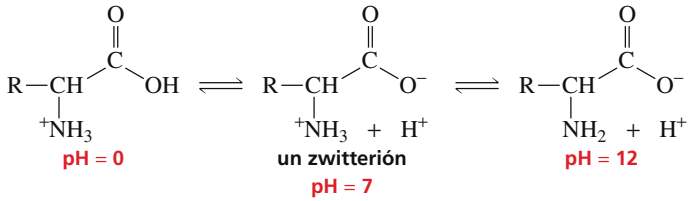
PROBLEMA 2♦

¿Qué aminoácidos de la Tabla 17.2 tienen más de un centro asimétrico?

17.3 PROPIEDADES ÁCIDO-BASE DE LOS AMINOÁCIDOS

Todo aminoácido tiene un grupo amino y un grupo carboxilo, y cada grupo puede existir en forma ácida o en forma básica, dependiendo del pH de la disolución en la cual se disuelva el aminoácido.

Se ha visto que los compuestos se dan principalmente en sus formas ácidas (lo que significa que retienen sus protones) en disoluciones que son más ácidas que sus valores de pK_a, y principalmente en sus formas básicas (lo que significa en forma desprotonada) en disoluciones que son más básicas que sus valores de pK_a (Sección 2.10).



La forma ácida (con el protón) predomina si el pH de la disolución es menor que el valor de pK_a del grupo ionizable, y la forma básica (sin el protón) predomina si el pH de la disolución es mayor que el valor de pK_a del grupo ionizable.

Los grupos carboxilo de los aminoácidos tienen valores de pK_a de aproximadamente 2 y los grupos amino protonados tienen valores de pK_a cercanos a 9 (Tabla 17.3). Ambos grupos, por lo tanto, estarán en sus formas ácidas en una disolución muy ácida (pH ~ 0). A pH = 7, el pH de la disolución es mayor que el valor de pK_a del grupo carboxilo, pero menor que el valor de pK_a del grupo amino protonado; de esta forma el grupo carboxilo estará en su forma básica y el grupo amino estará en su forma ácida. En una disolución fuertemente básica (pH ~ 12), ambos grupos estarán en sus formas básicas.

Tabla 17.3 Valores de pKa de los aminoácidos

Aminoácido	pK_a α-COOH	pK_a α-NH^{3+}	pK_a Cadena lateral
Alanina	2,34	9,69	—
Arginina	2,17	9,04	12,48
Asparagina	2,02	8,84	—
Ácido aspártico	2,09	9,82	3,86
Cisteína	1,92	10,46	8,35
Ácido glutámico	2,19	9,67	4,25
Glutamina	2,17	9,13	—
Glicina	2,34	9,60	—
Histidina	1,82	9,17	6,04
Isoleucina	2,36	9,68	—
Leucina	2,36	9,60	—
Lisina	2,18	8,95	10,79
Metionina	2,28	9,21	—
Fenilalanina	2,16	9,18	—
Prolina	1,99	10,6	—
Serina	2,21	9,15	—
Treonina	2,63	9,10	—
Triptófano	2,38	9,39	—
Tirosina	2,20	9,11	10,07
Valina	2,32	9,62	—

Obsérvese que un aminoácido nunca puede existir como un compuesto no cargado, independientemente del pH de la disolución. Para no tener carga, un aminoácido tendría que perder un protón de un grupo $^+NH_3$ con un valor de pK_a próximo a 9, antes que perder un protón de un grupo COOH con un valor de pK_a próximo a 2. Esto es imposible porque un ácido débil (pK_a = 9) no puede perder un protón con mayor facilidad que un

ácido fuerte ($pK_a = 2$). Por lo tanto, a pH fisiológico (7,4), un aminoácido existe como un ion dipolar, llamado **zwitterión**. Un zwitterión es un compuesto que tiene una carga negativa sobre un átomo y una carga positiva sobre un átomo no adyacente (el nombre viene de la palabra alemana *zwitter* que significa «hermafrodita» o «híbrido»).

PROBLEMA 3

Explique por qué los aminoácidos, a diferencia de los ácidos carboxílicos, son insolubles en éter dietílico.

PROBLEMA 4♦

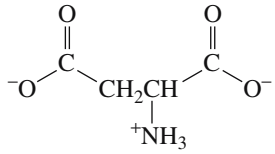
¿Por qué los ácidos carboxílicos de los aminoácidos son más ácidos ($pK_a \sim 2$) que los ácidos carboxílicos como el ácido acético ($pK_a = 4{,}76$)?

PROBLEMA 5 Resuelto

Dibuje la forma predominante de cada uno de los siguientes aminoácidos a pH fisiológico (7,4):

a. aspartato **c.** glutamina **e.** arginina
b. histidina **d.** lisina **f.** tirosina

Solución a 5a Ambos grupos carboxilos están en sus formas básicas porque el pH de la disolución es mayor que sus valores de pK_a. El grupo amino protonado está en su forma ácida porque el pH de la disolución es menor que su valor de pK_a.



PROBLEMA 6♦

Dibuje la forma predominante para el glutamato en una disolución con los siguientes valores de pH:

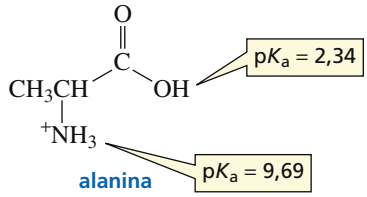
a. 0 **b.** 3 **c.** 6 **d.** 11

17.4 EL PUNTO ISOELÉTRICO

El **punto isoeléctrico** (pI) de un aminoácido es el valor de pH en el que no existe carga neta. En otras palabras, es el valor de pH al cual la cantidad de carga positiva de un aminoácido está exactamente balanceada con la cantidad de carga eléctrica negativa.

pI = pH al cual no existe carga neta

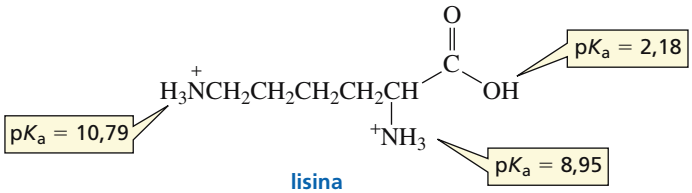
El pI de un aminoácido que no tiene una cadena lateral ionizable (como la alanina), está en el valor medio de sus dos valores de pK_a.



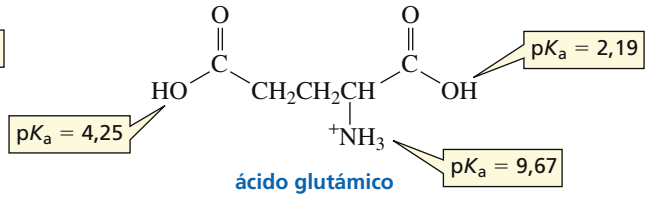
$$pI = \frac{2{,}34 + 9{,}69}{2} = \frac{12{,}03}{2} = 6{,}02$$

El pI de la mayoría de los aminoácidos (véase Problema 51) que tienen una cadena lateral ionizable es el promedio de los valores de pK_a de los grupos ionizables similares (tanto grupos cargados positivamente que ionizan a grupos sin carga, o grupos sin carga que ionizan a grupos cargados negativamente). Por ejemplo, el pI de la lisina es el promedio de los valores de pK_a de los dos grupos que están cargados positivamente en

su forma ácida y sin carga en su forma básica. El pI del ácido glutámico, por otro lado, es el promedio de los valores de pK_a de los dos grupos que están sin carga en su forma ácida y cargados negativamente en su forma básica.



$$pI = \frac{8,95 + 10,79}{2} = \frac{19,74}{2} = 9,87$$



$$pI = \frac{2,19 + 4,25}{2} = \frac{6,44}{2} = 3,22$$

PROBLEMA 7♦

Calcule el pI de cada uno de los siguientes aminoácidos:

a. asparagina **b.** arginina **c.** serina **d.** aspartato

PROBLEMA 8♦

a. ¿Qué aminoácido tiene el pI más bajo? **b.** ¿Qué aminoácido tiene el pI más alto?

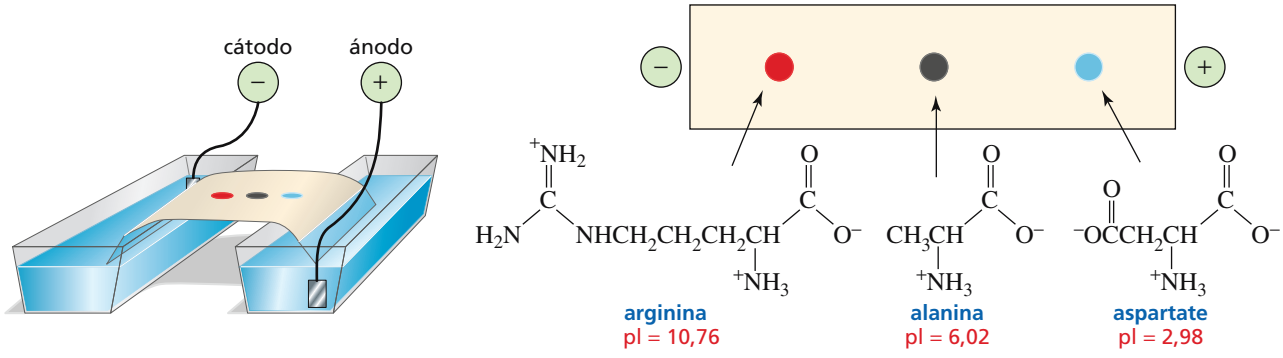
17.5 SEPARACIÓN DE AMINOÁCIDOS

Una mezcla de aminoácidos se puede separar por varias técnicas diferentes. La electroforesis y la cromatografía de intercambio iónico son dos de esas técnicas.

Electroforesis

La **electroforesis** separa los aminoácidos sobre la base de sus valores de pI. Se aplican unas gotas de disolución de una mezcla de aminoácidos se aplican en el medio de una pieza de papel de filtro (o sobre un gel). Cuando el papel (o el gel) se coloca en una disolución amortiguada entre dos electrodos y se aplica un campo eléctrico (Figura 17.1), un aminoácido con un pI mayor que el pH de la disolución tendrá en general una *carga positiva* y migrará hacia el *cátodo* (*el electrodo negativo*).

Un aminoácido estará cargado positivamente si el pH de la disolución es menor que el pI del aminoácido y estará cargado negativamente si el pH de la disolución es mayor que el pI del aminoácido.



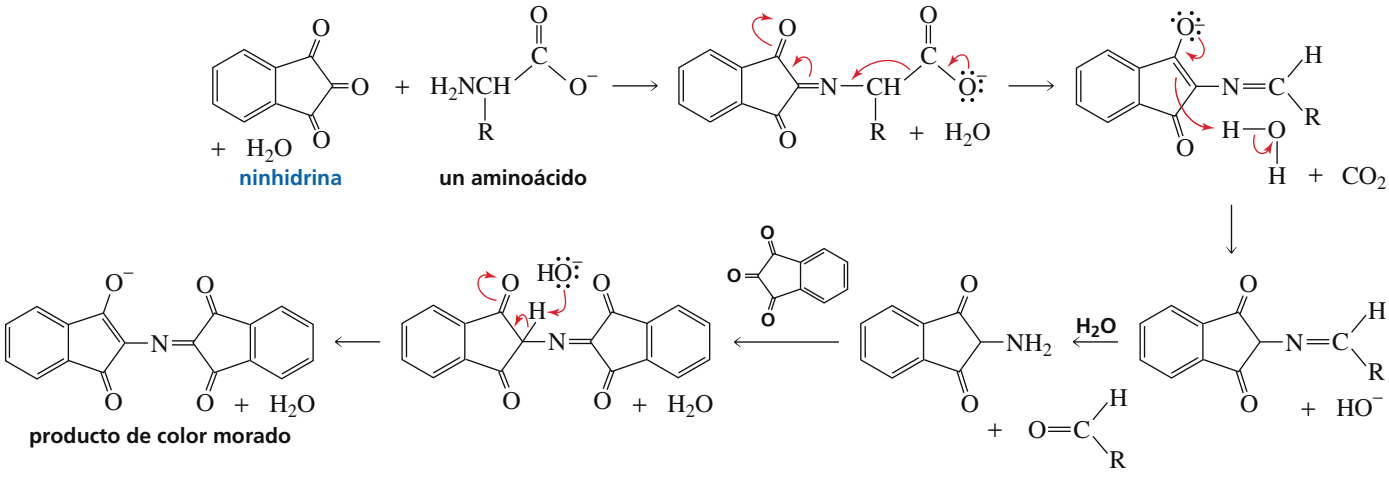
▲ Figura 17.1

La arginina, alanina y el aspartato se separan por electroforesis a pH = 5.

Cuanto más alejado esté el pI de un aminoácido del pH de la disolución, más positivo será el aminoácido y migrará más lejos hacia el cátodo en un periodo determinado de tiempo. Un aminoácido con un pI menor al pH de la disolución tendrá una carga en general negativa y migrará hacia el *ánodo* (*el electrodo positivo*). Si dos moléculas tienen la misma carga, la más grande se moverá más lentamente durante la electroforesis, porque con la misma carga tiene que mover una masa mayor.

Considerando que los aminoácidos son incoloros, ¿cómo se pueden detectar después de separados? Después de separados los aminoácidos por electroforesis, el papel de filtro se pinta con una disolución de ninhidrina y se seca en una estufa templada. La mayoría de los aminoácidos forman un producto morado cuando se calientan con ninhidrina. El número de aminoácidos en la mezcla está determinado por el número de manchas coloreadas sobre el papel de filtro. Los aminoácidos individuales se pueden identificar por su ubicación en el papel compárandolo con un patrón.

MECANISMO DE LA REACCIÓN S_N1 DE UN ALCOHOL



- La cetona reacciona con el aminoácido para formar una imina
- Se produce una descarboxilación porque los electrones resultantes se pueden deslocalizar sobre un oxígeno.
- La tautomerización seguida por la hidrólisis de la imina forma el aminoácido desaminado y ninhidrinamina.
- La reacción de esta amina con otra molécula de ninhidrina forma una imina. La pérdida de un protón forma un producto altamente conjugado (coloreado) (Sección 10.17).

PROBLEMA 9♦

¿Qué aldehído se forma cuando la valina se trata con ninhidrina?

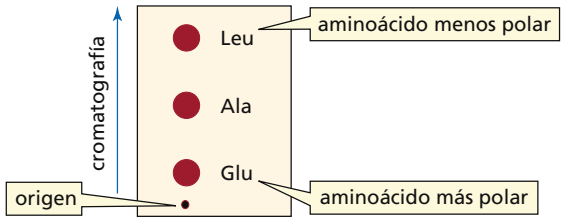
Pintar un papel con una disolución de ninhidrina permite revelar las huellas dactilares latentes (como y consecuencia de los aminoácidos dejados por los dedos)

Cromatografía en papel y en capa fina

La **cromatografía en papel** jugó un rol importante en los análisis bioquímicos en el pasado, porque constituía un método de separación de aminoácidos con un equipo muy sencillo. Aunque hoy en día se emplean equipos más modernos, se describirán los principios de la cromatografía en papel ya que estos mismos principios se emplean en las técnicas modernas de separación.

La cromatografía en papel separa los aminoácidos según su polaridad. Se aplican unas pocas gotas de una disolución con la mezcla de aminoácidos en la base de un tira de papel de filtro. El borde del papel se coloca en un disolvente. El disolvente se mueve hacia arriba en el papel por capilaridad, arrastrando con él los aminoácidos. Dependiendo de sus polaridades, los aminoácidos tienen diferentes afinidades por la fase móvil (disolvente) y la fase estacionaria (papel), por lo tanto, algunos se desplazan hacia arriba en el papel más que otros.

Cuando se utiliza un disolvente menos polar que el papel, el aminoácido más polar será adsorbido más fuertemente sobre el papel que es relativamente polar. Los aminoácidos menos polares se desplazan más hacia arriba en el papel dado que tienen mayor afinidad que la fase móvil que es menos polar. Por lo tanto, cuando el papel se revela con ninhidrina, las manchas coloreadas más cercanas al origen es el aminoácido más polar y la mancha más alejada del origen es el aminoácido menos polar (Figura 17.2).



Los aminoácidos menos polares se desplazan más rápidamente si el disolvente es menos polar que el papel.

◀ Figura 17.2
Separación de glutamato, alanina y leucina por cromatografía en papel.

Los aminoácidos más polares son aquellos con cadenas laterales cargadas, los siguientes más polares son aquellos con cadenas laterales que pueden formar enlaces de hidrógeno y los menos polares son aquellos con cadenas hidrocarbonadas. Para los aminoácidos con cadenas laterales hidrocarbonadas, la polaridad de los aminoácidos disminuye con el aumento en el tamaño del grupo alquilo. En otras palabras, la leucina [R = $-CH_2CH(CH_3)_2$] es menos polar que la valina [R = $-CH(CH_3)_2$].

La cromatografía en papel ha sido remplazada por la **cromatografía en capa fina** (CCF o TLC, por sus siglas en inglés), que difiere de la cromatografía en papel en que la CCF utiliza una placa recubierta con un material sólido en lugar de papel de filtro. La forma en que los aminoácidos se separan depende del material sólido y del disolvente escogido para la fase móvil.

La cromatografía separa los aminoácidos según su polaridad, y la electroforesis los separa según su carga. Las dos técnicas se pueden aplicar en el mismo pedazo de papel para dar una separación en dos dimensiones (estos quiere decir que los aminoácidos se separan tanto por su carga como por su polaridad, véanse los Problemas 38 y 57)

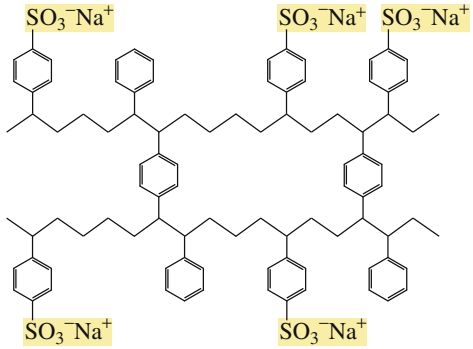
PROBLEMA 10

Una mezcla de siete aminoácidos (glicina, glutamato, leucina, lisina, alanina, isoleucina y aspartato) se separa por cromatografía. Explique por qué aparecen solo seis manchas cuando la placa se recubre con ninhidrina y se calienta.

Cromatografía de intercambio iónico

Una técnica llamada **cromatografía de intercambio iónico** es capaz de separar e identificar los aminoácidos y determinar las cantidades relativas de cada aminoácido en una mezcla. Esta técnica emplea una columna de relleno con una resina insoluble. Una disolución con una mezcla de aminoácidos se carga en la parte superior de la columna y una serie de disoluciones amortiguadoras se hacen pasar a través de la columna. Los aminoácidos se separan porque fluyen a través de la columna a diferentes velocidades.

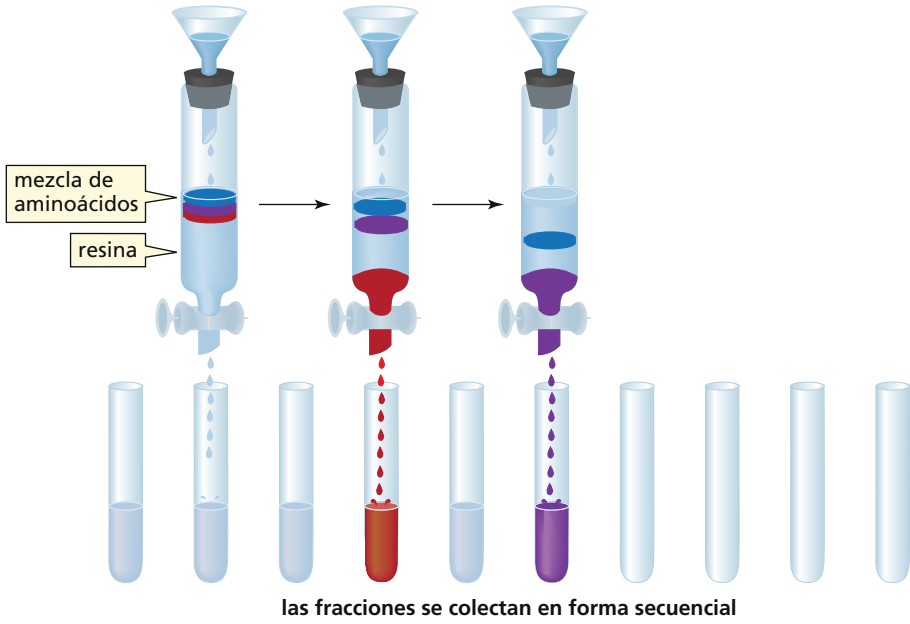
La resina es un material químicamente inerte con grupos cargados. La estructura de una resina comúnmente utilizada se muestra en la Figura 17.3. Si se cargase en la columna una mezcla de lisina y glutamato en una disolución a pH = 6, el glutamato descendería rápidamente por la columna debido a que su cadena lateral cargada negativamente sería repelida por las cargas negativas de los grupos de ácidos sulfónicos cargados de la resina. Por otro lado, la cadena cargada positivamente de la lisina haría que el aminoácido fuese retenido en la columna. Este tipo de resina se llama **resina de intercambio catiónico** porque intercambia los contraiones de Na^+ de los grupos SO_3^- por las especies cargadas positivamente que se desplazan por la columna. Adicionalmente, la naturaleza relativamente no polar de la columna hace que retenga los aminoácidos no polares más que los aminoácidos polares.



Los cationes se unen fuertemente a las resinas de intercambio catiónico.

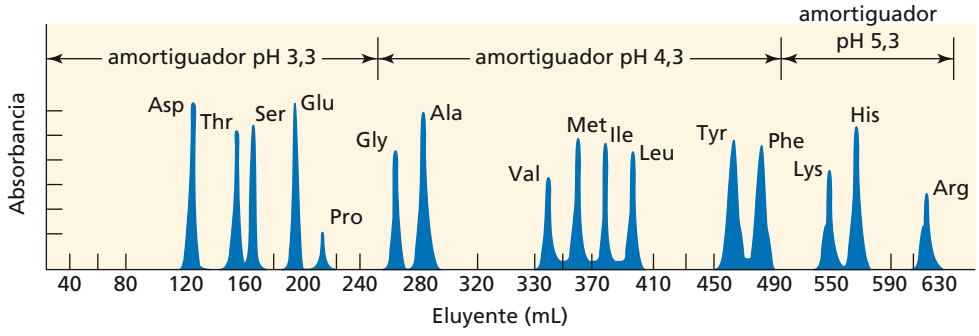
◀ Figura 17.3
Una sección de una resina de intercambio catiónico.

Un **analizador de aminoácidos** es un instrumento que automatiza la cromatografía de intercambio iónico. Cuando una disolución de aminoácidos pasa a través de la columna de un analizador de aminoácidos que contiene una resina de intercambio catiónico, los aminoácidos se mueven por la columna a diferentes velocidades, dependiendo de su carga global. La disolución que sale de la columna (el efluente) se acumula en fracciones. Estas fracciones se agrupan secuencialmente para que cada aminoácido finalice su elución en una sola fracción (Figura 17.4).



▶ Figura 17.4
Separación de aminoácidos por cromatografía de intercambio iónico.

Si se añade ninhidrina a cada una de las fracciones, la concentración de aminoácido en cada una se puede determinar por su absorbancia a 570 nm, porque el compuesto coloreado que se forma por la reacción del aminoácido con la ninhidrina tiene un valor de λ_{max} de 570 nm (Sección 10.17). Esta información combinada con la velocidad de salida de la fracción de la columna permite identificar la cantidad relativa de cada aminoácido en la mezcla que se desea determinar (Figura 17.5).



▶ Figura 17.5
Cromatograma obtenido en la separación de una mezcla de aminoácidos utilizando un analizador automatizado de aminoácidos.

Ablandadores o suavizadores de agua: ejemplos de cromatografía de intercambio catiónico

Los sistemas de tratamiento de agua contienen una columna de relleno con una resina de intercambio catiónico que ha sido lavada con cloruro de sodio concentrado. Cuando el «agua dura» (agua con altos niveles de Ca^{2+} y Mg^{2+}, Sección 20.3) pasa a través de la columna, la resina se une al Ca^{2+} y Mg^{2+} más fuertemente que al Na^{+}. De esta forma los sistemas de tratamiento de agua eliminan el Ca^{2+} y el Mg^{2+} del agua y los reemplazan por Na^{+}. La resina se debe recargar de vez en cuando lavándola con cloruro de sodio concentrado, remplazando así el Ca^{2+} y el Mg^{2+} por Na^{+}.

PROBLEMA 11

Explique el orden de elución (con un amortiguador de pH = 4) de los siguientes pares de aminoácidos a través de una columna de relleno con la resina de intercambio catiónico mostrada en la Figura 17.3:

a. aspartato antes que serina
b. serina antes que alanina
c. valina antes que leucina
d. tirosina antes que fenilalanina

PROBLEMA 12

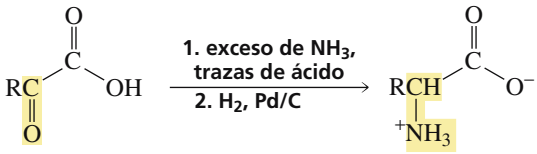
¿Por qué se incrementa el pH de las disoluciones amortiguadoras usadas para eluir la columna que genera el cromatograma mostrado en la Figura 17.5? (*Eluir* significa: «lavar con un disolvente»).

17.6 SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS

Los químicos no tienen que basarse en la naturaleza para producir aminoácidos; los pueden sintetizar en el laboratorio, utilizando distintos métodos. A continuación se describen tres:

Aminación reductora

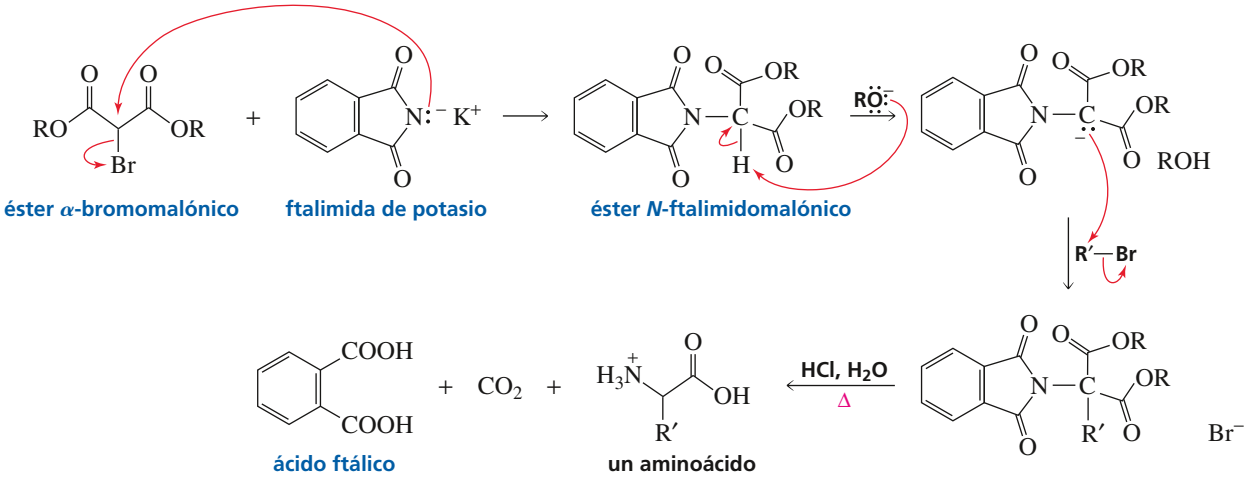
Los aminoácidos se pueden sintetizar por aminación reductora de un α-cetoácido (Sección 12.8).



Síntesis *N*-ftalimido malónica

Los aminoácidos se pueden sintetizar con rendimientos mucho mejores que los obtenidos por los métodos previos, por la vía de la síntesis del éster *N*-ftalimido malónico.

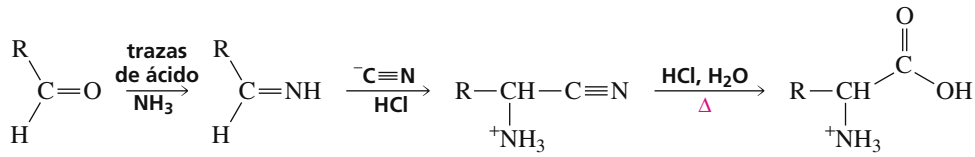
ETAPAS EN LA SÍNTESIS DEL ÉSTER *N*-FTALIMIDO MALÓNICO



- El éster α-bromomalónico y la ftalimida de potasio reaccionan por la vía S_N2.
- Un protón es fácilmente arrancado del carbono α del éster *N*-ftalimidomalónico porque está rodeado por dos grupos carbonilos (Sección 13.1).
- El carbanión resultante experimenta una reacción S_N2 con un halogenuro de alquilo.
- Al calentar en medio ácido, se hidrolizan los dos ésteres y los dos enlaces amida y se descarboxila el ácido-3-oxocarboxílico (Secciones 11.8, 11.12 y 13.9).

Síntesis de Strecker

En la síntesis de Strecker, un aldehído reacciona con amoniaco para formar una imina. Una reacción de adición con el ion cianuro forma un intermedio, que cuando se hidroliza, forma el aminoácido (Sección 12.6).

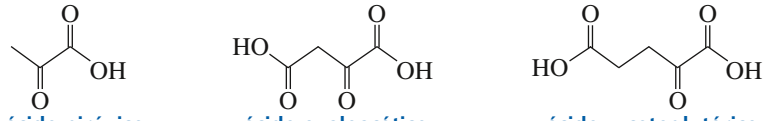


PROBLEMA 13♦

Las células también pueden convertir los α-cetoácidos, pero debido a que los reactivos que los químicos orgánicos usan para esta reacción no están disponibles en las células, estas realizan esta reacción por un mecanismo diferente (Secciones 12.8 y 11.13).

a. ¿Qué aminoácido se obtiene de la aminación reductora de cada uno de los siguientes intermedios metabólicos en una célula?

b. ¿Qué aminoácidos se obtienen a partir de los mismos compuestos cuando los aminoácidos se sintetizan en un laboratorio?



PROBLEMA 14♦

¿Qué aminoácido se podría formar usando la síntesis del éster ftalimidomalónico cuando los siguientes halogenuros de alquilo se utilizan en la tercera etapa?

a. CH_3CHCH_2Br (con CH_3 ramificado)

b. $CH_3SCH_2CH_2Br$

PROBLEMA 15♦

¿ Qué aminoácido se podría formar cuando el aldehído utilizado en la síntesis de Strecker es:

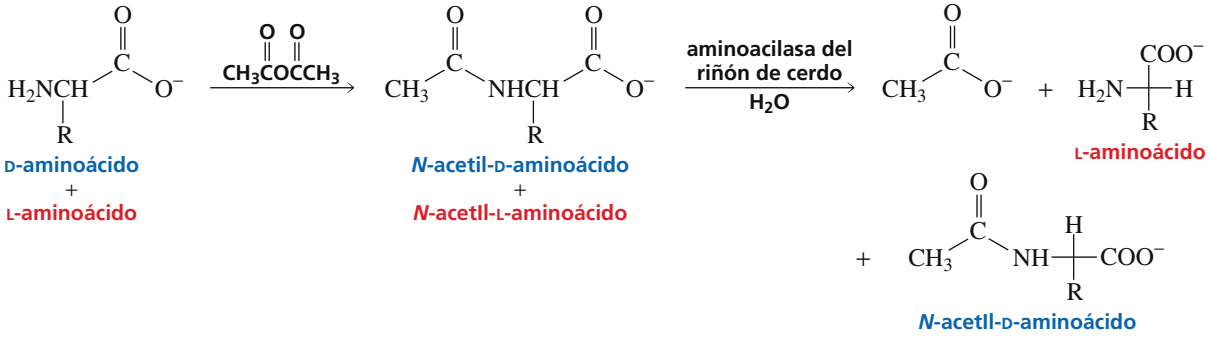
a. acetaldehído? **b.** 2-metilbutanal? **c.** 3-metilbutanal?

17.7 RESOLUCIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS DE AMINOÁCIDOS

Cuando los aminoácidos se sintetizan en la naturaleza, sólo se forma el enantiómero L (Sección 6.7). Sin embargo, cuando se sintetizan en el laboratorio, se produce una mezcla racémica de aminoácidos D y L. Si sólo se desea un isómero, se deben separar los enantiómeros, lo que se puede lograr por medio de una reacción catalizada por una enzima.

Como las enzimas son quirales, cada uno de los enantiómeros reaccionará a una velocidad diferente (Sección 6.8). Por ejemplo, la aminoacilasa del riñón de cerdo es una enzima que cataliza la hidrólisis de los *N*-acetil-L-aminoácidos, pero no *N*-acetil-D-aminoácidos.

Por lo tanto, si la mezcla racémica de los aminoácidos se convierte a un par de aminoácidos *N*-acetilados (por una reacción de sustitución nucleófila de acilo) y la mezcla *N*-acetilada se hidroliza con la aminoacilasa del riñón de cerdo, los productos serán el L-aminoácido y el *N*-acetil-D-aminoácido, que son fáciles de separar.



En la Sección 6.8, se ha visto que una mezcla racémica de aminoácidos también puede ser separada por la enzima D-aminoácido oxidasa.

PROBLEMA 16

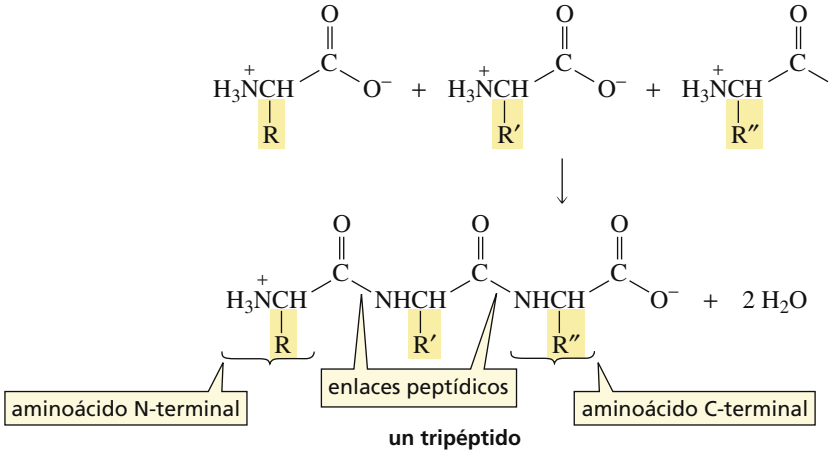
La esterasa del hígado de cerdo es una enzima que cataliza la hidrólisis de los ésteres. Hidroliza ésteres de los L-aminoácidos más rápidamente que los ésteres de los D-aminoácidos. ¿Cómo se puede utilizar esta enzima para separar una mezcla racémica de aminoácidos?

17.8 ENLACES PEPTÍDICOS Y ENLACES DISULFURO

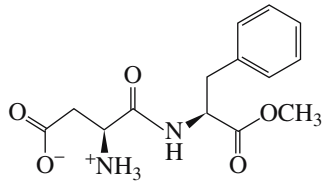
Los enlaces peptídicos y los enlaces disulfuro son los únicos enlaces covalentes que unen entre sí a los aminoácidos en un péptido o en una proteína

Enlaces peptídicos

Los enlaces amida que unen a los aminoácidos se llaman **enlaces peptídicos**. Por convención, los péptidos y las proteínas se escriben con el grupo amino (del **aminoácido N-terminal**) a la izquierda y el grupo carboxilo libre (del **aminoácido C-terminal**) a la derecha.



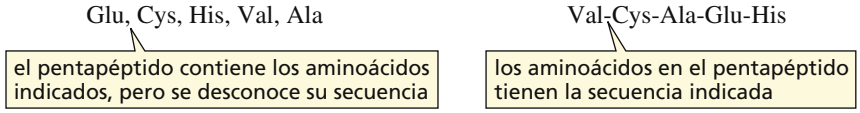
un tripéptido



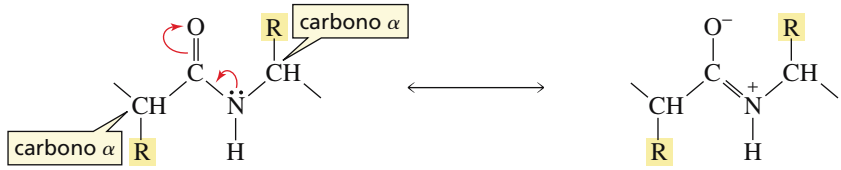
aspartamo
NutraSweet®

El aspartamo es el éster metílico de un dipéptido de L-aspartato y L-fenilalanina.

Cuando las identidades de los aminoácidos en un péptido se conocen, pero su secuencia no, los aminoácidos se escriben separados por comas. Cuando su secuencia es conocida los aminoácidos se escriben conectados por guiones. Por ejemplo, en el pentapéptido representado a la derecha, la valina es el aminoácido N-terminal y la histidina es el aminoácido C-terminal. Los aminoácidos se numeran empezando por el extremo N-terminal. La alanina es por lo tanto, referenciada como Ala 3 porque es el tercer aminoácido contado desde el extremo N-terminal.



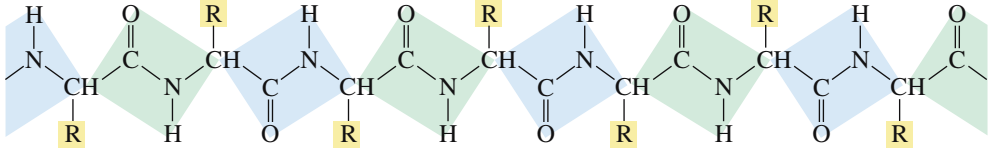
Un enlace peptídico tiene cerca de un 40 % de carácter de doble enlace debido a la deslocalización de electrones (Sección 11.2).



estructuras de resonancia

El carácter parcial de doble enlace evita la libre rotación alrededor del enlace peptídico, por lo que los átomos de carbono e hidrógeno del enlace peptídico y los dos átomos que están enlazados a cada uno de éstos están rígidamente en un mismo plano (Figura 17.6). Esta planaridad local afecta a la forma en la que se pliega la cadena de aminoácidos; esto tiene importantes implicaciones para las formas tridimensionales de los péptidos y proteínas (Sección 17.12).

▶ Figura 17.6
Un segmento de una cadena polipeptídica. Los cuadrados coloreados indican el plano definido por cada enlace peptídico. Obsérvese que los grupos R unidos a los carbonos α están en lados alternos de la cadena peptídica.



Euforia del corredor

Muchas hormonas peptídicas, incluyendo β-endorfina, leucina encefalina y metionina encefalina son sintetizadas por el cuerpo para controlar el dolor. La β-endorfina tiene una cadena de 31 aminoácidos, mientras que las dos encefalinas son pentapéptidos. Los cinco aminoácidos en el extremo N-terminal de la β-endorfina son los mismos que en la metionina encefalina (ver Problema 55). Estos péptidos controlan la sensibilidad del cuerpo al dolor, uniéndose a los receptores en ciertas células del cerebro. Parte de sus estructuras tridimensionales deben ser similares a las de la morfina porque se unen a los mismos receptores. Se ha pensado que el fenómeno conocido como «euforia del corredor» que ocurre después de un ejercicio vigoroso y el alivio al dolor mediante la acupuntura se deben a la liberación de éstos péptidos.

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
leucina encefalina

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
metionina encefalina

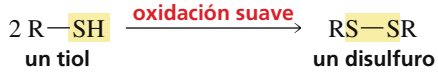
PROBLEMA 17
Dibuje los péptidos: Val-Gly y Gly-Val.

PROBLEMA 18
Dibuje el tetrapéptido Ala-Thr-Asp-Asn e indique los enlaces peptídicos.

PROBLEMA 19
¿Qué enlaces en la estructura peptídica pueden rotar libremente?

Enlaces disulfuro

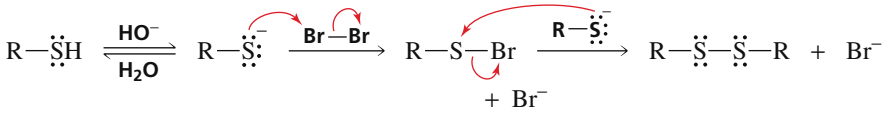
Cuando los tioles se oxidan bajo condiciones suaves, pueden formar un disulfuro (un compuesto con un enlace S—S).



un tiol **un disulfuro**

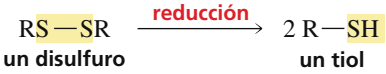
El agente oxidante más frecuentemente utilizado en esta reacción es el Br_2 en medio básico.

MECANISMO DE LA OXIDACIÓN DE UN TIOL A DISULFURO



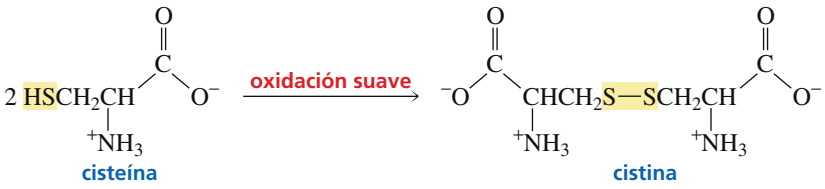
- Un ion tiolato ataca el bromo electrófilo del Br_2.
- Un segundo ion tiolato ataca el azufre y elimina el Br^-.

Dado que los tioles se pueden oxidar a disulfuros, los disulfuros se pueden reducir a tioles.



Los disulfuros se reducen a tioles.

La cisteína es un aminoácido que contiene un grupo tiol, por lo que dos moléculas de cisteína se pueden oxidar a un disulfuro. Este disulfuro se llama cistina.



Los tioles se oxidan a disulfuros.

Dos cisteínas en una proteína se pueden oxidar a un disulfuro, creando un enlace conocido como **puente disulfuro**. Los puentes disulfuro son los únicos enlaces covalentes que se encuentran entre aminoácidos no adyacentes en los péptidos y proteínas. Contribuyen a la forma general de la proteína al unir cisteínas en diferentes lugares de la estructura polipeptídica, como se muestra en la Figura 17.7.

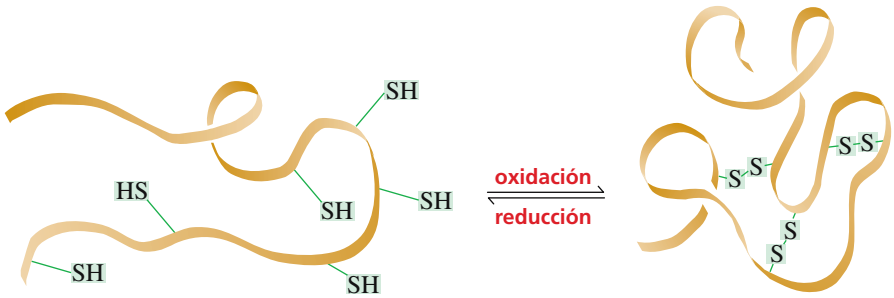
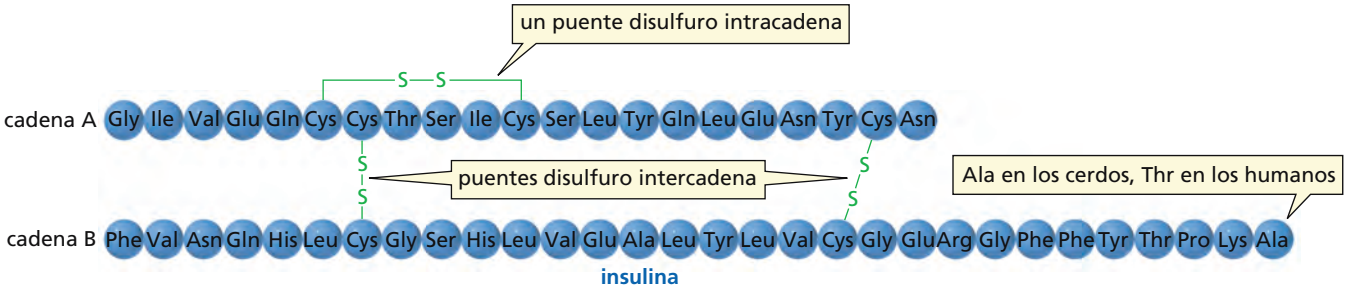


Figura 17.7
Los puentes disulfuro entrecruzan los segmentos de un polipéptido.

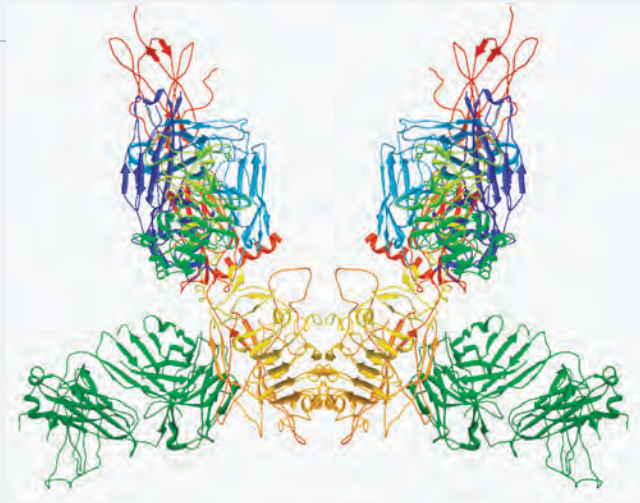
La hormona insulina, sintetizada en el páncreas por las células conocidas como islotes de Langerhans, mantiene el nivel apropiado de glucosa en la sangre. La insulina es un polipéptido con dos cadenas peptídicas; una contiene 21 aminoácidos y la otra contiene 30 aminoácidos. Las dos cadenas se conectan entre sí por **puentes disulfuro intercadena** (entre dos cadenas). La insulina también tiene un **puente disulfuro intracadena** (dentro de la misma cadena)



Diabetes

La diabetes es la tercera causa de muerte (las enfermedades del corazón y el cáncer son la primera y la segunda) en los Estados Unidos. Es causada tanto por una secreción insuficiente de insulina (diabetes tipo I) o por su incapacidad para estimular las células diana (diabetes tipo II). Las inyecciones de insulina pueden controlar algunos de los síntomas asociados con la diabetes.

Hasta que las técnicas de ingeniería genética estuvieron disponibles (Sección 21.13), la fuente primaria de insulina para las personas con diabetes fueron los cerdos. La insulina era efectiva, pero existía la preocupación de si habría suficiente insulina a largo plazo para la creciente población con diabetes. Además, en la insulina del cerdo el aminoácido C-terminal de la cadena B es alanina, mientras que en la insulina humana es treonina, lo que ocasionó reacciones alérgicas en algunas personas. Ahora hay cantidades masivas de insulina sintética, químicamente idéntica a la insulina humana, producida a partir de células huésped modificadas genéticamente.



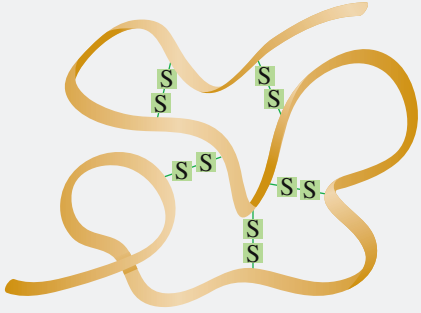
receptor de insulina

La insulina se une al receptor de insulina en la superficie de las células, indicándo a la célula que transporte la glucosa de la sangre al interior de la célula.

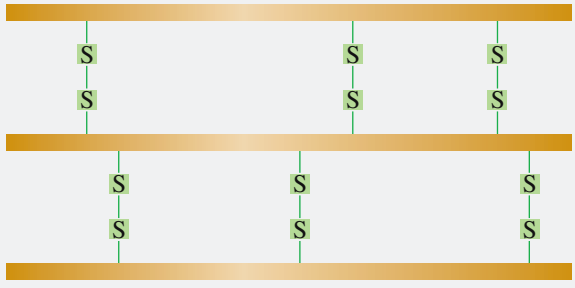
Cabello: lacio o rizado

El cabello está hecho de una proteína llamada queratina que contiene un número inusual de cisteínas (cerca de un 8 % de los aminoácidos en comparación con el promedio de otras proteínas de 2,8 %). Estas cisteínas proveen a la queratina de muchos puentes disulfuro que preservan su estructura tridimensional.

Las personas pueden alterar la estructura de su cabello (si consideran que es muy rizado o muy lacio) al cambiar la ubicación de estos puentes disulfuro. Esto se puede lograr aplicando un agente reductor al cabello para reducir todos los puentes disulfuro en las hebras de proteína. Posteriormente, una vez reordenado el pelo en la forma deseada (utilizando rizadores para rizarlo o peinándolo lacio para quitar los rizos), se aplica un agente oxidante para formar nuevos puentes disulfuro. Los nuevos puentes disulfuro retienen el pelo en su nueva forma. Cuando se aplica este tratamiento al pelo lacio, se llama una «permanente». Cuando se aplica al pelo rizado se le llama «alisado» o «laciado».



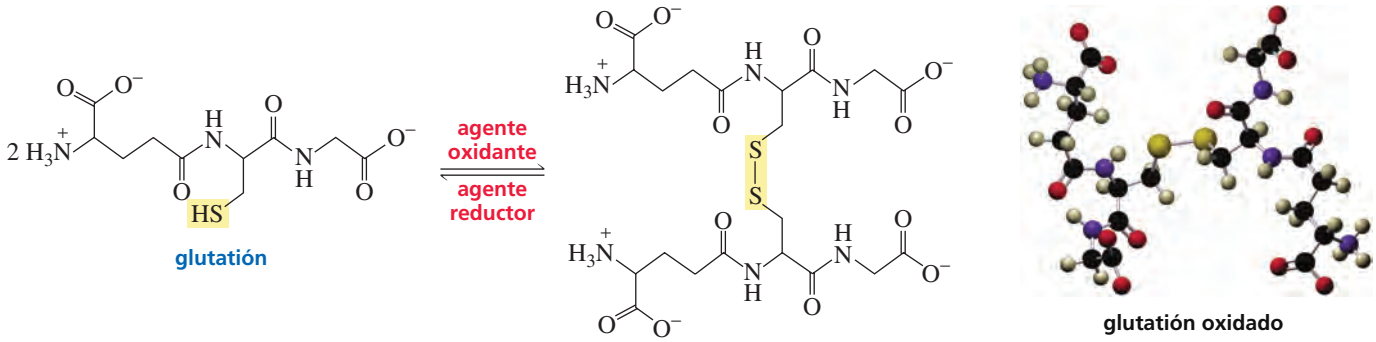
pelo rizado



pelo lacio

PROBLEMA 20

El glutatión es un tripéptido cuya función es destruir los perjudiciales agentes oxidantes del cuerpo. Se ha considerado que los agentes oxidantes son los responsables de ciertos efectos del envejecimiento y juegan un papel en la aparición del cáncer. El glutatión elimina los agentes oxidantes al reducirlos. En el proceso, el glutatión se oxida, formando un enlace disulfuro entre dos moléculas de glutationes. Posteriormente, una enzima reduce el enlace disulfuro, regresando al glutatión a su forma original para que pueda volver a reaccionar con otro agente oxidante.



glutatión

glutatión oxidado

glutatión oxidado

a. ¿Qué aminoácidos conforman el glutatión?
b. ¿Qué resulta inusual en la estructura del glutatión? (Si no puede responder a esta pregunta, dibuje la estructura esperada del tripéptido, y compare su estructura con la estructura actual).

17.9 INTRODUCCIÓN A LA ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS

Las proteínas se describen por cuatro niveles estructurales llamados estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria.

- La **estructura primaria** de una proteína es la secuencia de aminoácidos en la cadena y la ubicación de todos los puentes disulfuro.
- La **estructura secundaria** son las conformaciones regulares adoptadas por los segmentos de la cadena de la proteína cuando se pliegan.
- La **estructura terciaria** es la estructura tridimensional de toda la proteína
- Si una proteína tiene más de una cadena polipeptídica, tiene también una estructura cuaternaria. La **estructura cuaternaria** es la forma en la que las cadenas polipeptídicas individuales se disponen una con respecto a la otra.

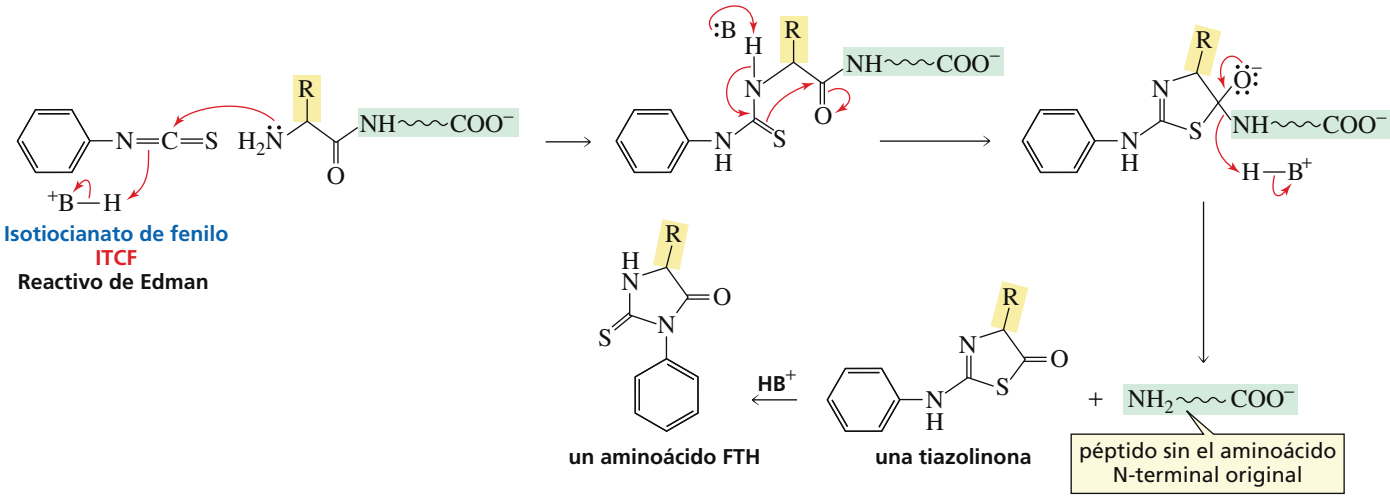
Estructura primaria y relaciones taxonómicas

Cuando los científicos examinan la estructura primaria de las proteínas que realizan una misma función en diferentes organismos, pueden correlacionar las diferencias en el número de aminoácidos de las proteínas con la cercanía taxonómica entre especies. Por ejemplo el citocromo *c*, una proteína que transfiere electrones en las oxidaciones biológicas, tiene aproximadamente 100 aminoácidos. El citocromo *c* de la levadura difiere por 48 aminoácidos del citocromo *c* del caballo, mientras que el citocromo *c* del pato difiere por solo 2 aminoácidos del citocromo *c* del pollo. Por lo tanto, los patos y los pollos, poseen mucha más cercanía taxonómica que los caballos y la levadura. El citocromo *c* en pavos y pollos tiene una estructura primaria idéntica. El citocromo *c* en humanos y el citocromo *c* en chimpancés son idénticos y difieren por un solo aminoácido del citocromo *c* del mono macaco.

17.10 DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA PRIMARIA DE UN POLIPÉPTIDO O UNA PROTEÍNA

Determinación del aminoácido N-terminal

Uno de los métodos más utilizados para identificar el aminoácido N-terminal de un polipéptido es tratar al polipéptido con isotiocianato de fenilo (ITCF), más conocido como **reactivo de Edman**. El reactivo de Edman reacciona con el grupo amino terminal y el derivado de tiazolina resultante se separa del polipéptido en un medio ligeramente ácido, dejando atrás un polipéptido con un aminoácido menos. La tiazolina se reordena en un ácido diluido a una feniltiohidantoína más estable (FTH).



Dado que cada aminoácido tiene una cadena lateral diferente (R), cada aminoácido forma un aminoácido FTH distinto. El aminoácido FTH puede ser identificado por cromatografía utilizando patrones estándar.

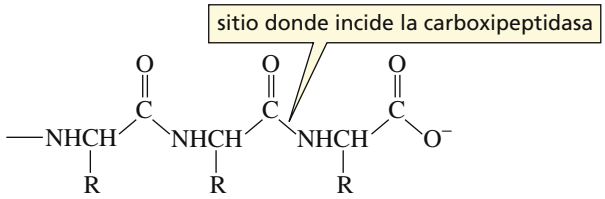
Un instrumento automatizado, conocido como *secuenciador*, permite que se realicen cerca de 50 degradaciones de Edman sucesivas (los instrumentos más avanzados permiten 100). Sin embargo, la estructura primaria completa no se puede determinar de esta manera, porque los productos secundarios acumulados interfieren con los resultados.

PROBLEMA 21♦

En la determinación de la estructura primaria de la insulina, ¿qué le llevaría a concluir que la insulina tiene más de una cadena polipeptídica?

Determinación del aminoácido C-terminal

El aminoácido C-terminal de un polipéptido se puede identificar utilizando carboxipeptidasa, una enzima que cataliza la hidrólisis del enlace peptídico C-terminal, por lo que libera el aminoácido C-terminal. La carboxipeptidasa A libera un aminoácido C-terminal cualquiera, *excepto* lisina y arginina; por otra parte, la carboxipeptidasa B libera el aminoácido C-terminal, *solo* si se trata de lisina o arginina. Las carboxipeptidasas son **exopeptidasas**, enzimas que catalizan la hidrólisis de un enlace peptídico en el extremo de una cadena peptídica.



Las carboxipeptidasas no se pueden usar para determinar la secuencia de aminoácidos en el extremo C-terminal de un péptido disociando los aminoácidos C-terminales de forma secuencial, porque los enlaces peptídicos se hidrolizan a diferente velocidad. Por ejemplo, si el aminoácido C-terminal se hidroliza lentamente y el siguiente rápidamente, parecería que han sido liberados a una misma velocidad.

Hidrólisis parcial

Una vez que los aminoácidos N-terminal y C-terminal han sido identificados, una muestra de polipéptido se hidroliza en condiciones que solo hidrolicen algunos de los enlaces peptídicos (un proceso conocido como **hidrólisis parcial**). Los fragmentos resultantes se separan y la composición de aminoácidos de cada uno de ellos se puede determinar utilizando electroforesis o cromatografía de capa fina. El proceso se puede repetir y la

secuencia de la proteína original se puede deducir al alinear los péptidos y mirando las regiones donde se superponen. (En caso necesario se pueden determinar los aminoácidos N-terminal y C-terminal de cada fragmento).

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Secuencia de un oligopéptido

Cuando un nonapéptido experimenta una hidrólisis parcial, forma dipéptidos, un tripéptido y dos tetrapéptidos cuyas composiciones de aminoácidos son las siguientes. La reacción del nonapéptido intacto con el reactivo de Edman libera FTH-Leu. ¿Cuál es la secuencia del nonapéptido?

1. Pro, Ser
2. Gly, Glu
3. Met, Ala, Leu
4. Gly, Ala
5. Glu, Ser, Val, Pro
6. Glu, Pro, Gly, Pro
7. Met, Leu
8. His, Val

- Como se conoce que el aminoácido N-terminal es Leu, se debe buscar el fragmento que contiene Leu. El fragmento **7** muestra que Met está junto a Leu, y el fragmento **3** indica que Ala está junto a Met.
- Ahora se puede ver el otro fragmento que contiene Ala. El fragmento **4** contiene Ala e indica que Gly está junto a Ala.
- Del fragmento **2** se sabe que Glu es el próximo; Glu está en ambos fragmentos: **5** y **6**.
- El fragmento **5** tiene tres aminoácidos que se deben colocar en el péptido en crecimiento (Ser, Val, Pro), pero el fragmento **6** solo tiene uno, por lo que se sabe del fragmento **6** que Pro es el siguiente aminoácido.
- El fragmento **1** indica que el siguiente aminoácido es Ser, por lo que ahora se puede usar el fragmento **5**. El fragmento **5** indica que el siguiente aminoácido es Val y el fragmento **8** indica que His es el último aminoácido (C-terminal).
- Así, la secuencia de aminoácidos del nonapéptido es Leu-Met-Ala-Gly-Glu-Pro-Ser-Val-His.

Ahora se puede utilizar esta estrategia para resolver el Problema 22.

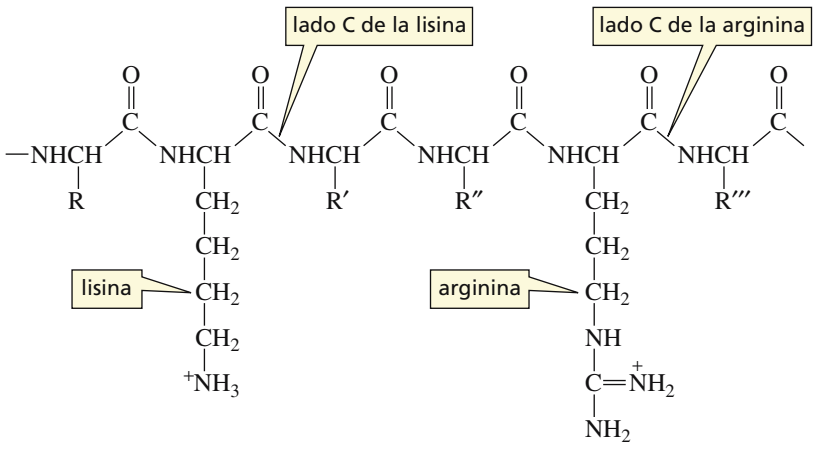
PROBLEMA 22♦

Un decapéptido se hidroliza parcialmente para dar péptidos con las siguiente composiciones de aminoácidos. La reacción del decapéptido intacto con el reactivo de Edman libera FTH-Gly- ¿Cuál es la secuencia del decapéptido?

1. Ala, Trp
2. Val, Pro, Asp
3. Pro, Val
4. Ala, Glu
5. Trp, Ala, Arg
6. Arg, Gly
7. Glu, Ala, Leu
8. Met, Pro, Leu, Glu

Hidrólisis utilizando endopeptidasas

Un polipéptido también puede ser hidrolizado parcialmente usando endopeptidasas (enzimas que catalizan la hidrólisis de un enlace peptídico que *no* está al final de cadena peptídica). La tripsina, por ejemplo, cataliza la hidrólisis del enlace peptídico en el lado C (lo que significa al lado derecho) de cadenas laterales cargadas positivamente (arginina o lisina). Estas enzimas pertenecen a un grupo de enzimas conocidas como **enzimas digestivas**.



tripsina
(véase el pie de la Figura 17.10)

De esta forma, la tripsina catalizará la hidrólisis de tres enlaces peptídicos en el siguiente polipéptido, creando un hexapéptido, un dipéptido y dos tripéptidos.

Ala-Lys-Phe-Gly-Asp-Trp-Ser-Arg-Glu-Val-Arg-Tyr-Leu-His

ruptura por tripsina

La quimotripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos del lado C de los aminoácidos que contienen anillos aromáticos de seis miembros (Phe, Tyr, Trp).

Ala-Lys-Phe-Gly-Asp-Trp-Ser-Arg-Glu-Val-Arg-Tyr-Leu-His

ruptura por quimotripsina

La elastasa cataliza la hidrólisis de enlaces peptídicos en el lado C de los cuatro aminoácidos más pequeños (Gly, Ala, Ser y Val). La quimotripsina y la elastasa son mucho menos específicas que la tripsina (una explicación sobre la especificidad de las enzimas se da en la Sección 18.3)

Ala-Lys-Phe-Gly-Asp-Trp-Ser-Arg-Glu-Val-Arg-Tyr-Leu-His

ruptura por elastasa

Ninguna de las exopeptidasas o endopeptidasas que se han analizado cataliza la hidrólisis de un enlace peptídico si éste incluye una prolina. Estas enzimas reconocen el sitio apropiado de la hidrólisis por su forma, y la estructura cíclica de la prolina hace que el sitio de hidrólisis tenga una forma tridimensional irreconocible.

Ala-Lys-Pro — la tripsina no lo romperá

Leu-Phe-Pro — la quimotripsina no lo romperá

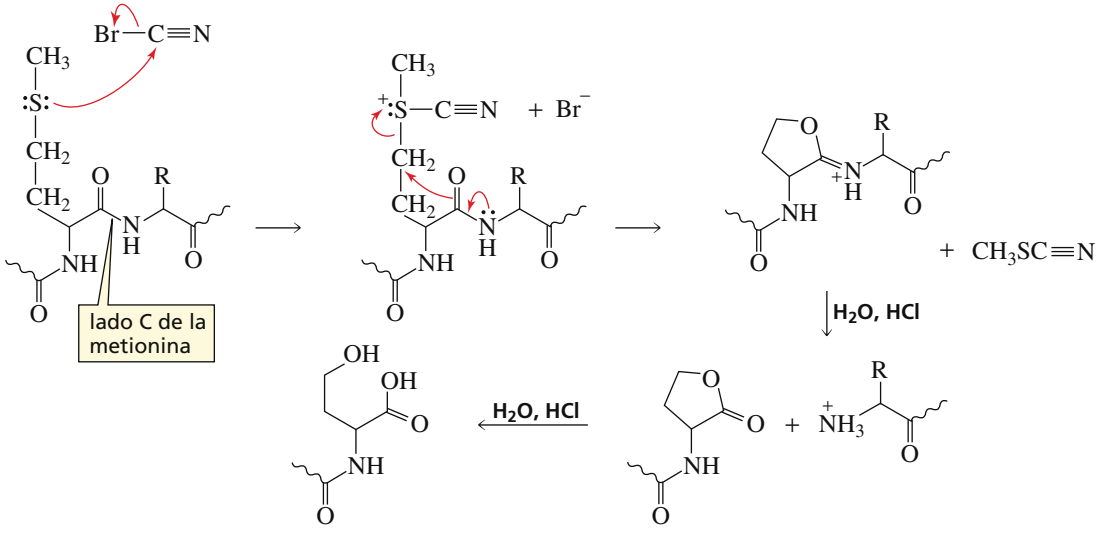
Pro-Phe-Val — la quimotripsina lo romperá

El bromuro de cianógeno (BrC≡N) hidroliza el enlace peptídico del lado C de la metionina. El bromuro de cianógeno es más específico que las endopeptidas sobre cuales enlaces rompe, por lo que provee información más confiable sobre la estructura primaria. Dado que el bromuro de cianógeno no es una proteína, no reconoce el sustrato por su forma. Como resultado, romperá el enlace peptídico incluso si la prolina está en el sitio de hidrólisis.

Ala-Lys-Phe-Gly-Met-Pro-Ser-Arg-Met-Val-Arg-Tyr-Leu-His

ruptura por bromuro de cianógeno

MECANISMO DE LA RUPTURA DE UN ENLACE PEPTÍDICO POR BROMURO DE CIANÓGENO



- El azúfre nucleófilo de la metionina ataca el carbono del bromuro de cianógeno y desplaza el ion bromo.
- El ataque nucleófilo de un oxígeno sobre un grupo metileno, produce la salida de un grupo saliente débilmente básico, y forma un anillo de cinco miembros.
- La hidrólisis con catálisis ácida de la imina rompe la proteína (Sección 12.8).
- La hidrólisis posterior causa la apertura del éster cíclico a un grupo carboxílico y un grupo alcohol (Sección 11.9).

El último paso en la determinación de la estructura primaria de una proteína es descifrar la ubicación de los posibles puentes disulfuro. La forma en que se realiza esta determinación se describe en el Problema 45.

PROBLEMA 23

¿Por qué el bromuro de cianógeno no rompe el lado C de la cisteína?

PROBLEMA 24♦

Indique los péptidos que resultarían de la ruptura utilizando el reactivo indicado:

a. His-Lys-Leu-Val-Glu-Pro-Arg-Ala-Gly-Ala por tripsina
b. Leu-Gly-Ser-Met-Phe-Pro-Tyr-Gly-Val por quimotripsina

PROBLEMA 25 Resuelto

Determine la secuencia de aminoácidos de un polipéptido a partir de los siguientes datos:
La hidrólisis con catálisis ácida da: Ala, Arg, His, 2 Lys, Leu, 2 Met, Pro, 2 Ser, Thr y Val.
La carboxipeptidasa A libera Val.
El reactivo de Edman libera PTH-Leu.
El tratamiento con bromuro de cianógeno da tres péptidos con las siguientes composiciones de aminoácidos:

1. His, Lys, Met, Pro, Ser **2.** Thr, Val **3.** Ala, Arg, Leu, Lys, Met, Ser

La hidrólisis catalizada por tripsina da tres péptidos y un solo aminoácido:

1. Arg, Leu, Ser **3.** Lys
2. Met, Pro, Ser, Thr, Val **4.** Ala, His, Lys, Met

Solución La hidrólisis con catálisis ácida muestra que el polipéptido tiene 13 aminoácidos. El aminoácido N-terminal es Leu (esta información la revela el reactivo de Edman), y el aminoácido C-terminal es Val (esto lo revela la carboxipeptidasa A).

Leu ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ Val

- Como el bromuro de cianógeno rompe sobre el lado C de la metionina, cualquier péptido que contiene Met debe tener Met como su aminoácido C-terminal. Así, el péptido que no contiene Met debe ser el péptido C-terminal, por ello se concluye que el aminoácido 12 es Thr. Se sabe que el péptido **3** es N-terminal porque contiene Leu. Debido a que el péptido **3** es un hexapéptido, se sabe que el sexto aminoácido en el polipéptido es Met. También se sabe que el 11° aminoácido es Met porque el bromuro de cianógeno da el dipéptido Thr, Val.

Ala, Arg, Lys, Ser His, Lys, Pro, Ser
Leu ___ ___ ___ ___ Met ___ ___ ___ ___ Met Thr Val

- Como la tripsina rompe sobre el lado C de Arg y Lys, cualquier péptido que contienen Arg o Lys debe tener ese aminoácido como su aminoácido C-terminal. Por lo tanto, Arg, es el aminoácido C-terminaldel péptido **1**, así se sabe que los primeros tres aminoácidos son Leu, Ser, Arg. También se sabe que los siguientes dos son Lys-Ala, porque si fueran Ala-Lys, la ruptura con tripsina daría un dipéptido Ala-Lys. Los datos de la tripsina también identifican las posiciones de His y Lys.

Pro, Ser
Leu Ser Arg Lys Ala Met His Lys ___ ___ Met Thr Val

- Finalmente, dado que la tripsina rompe exitosamente el lado C de Lys, Pro no puede estar adyacente a Lys. Por consiguiente, la secuencia de aminoácidos del polipéptido es:

Leu Ser Arg Lys Ala Met His Lys Ser Pro Met Thr Val

PROBLEMA 26

Determine la estructura primaria de un octapéptido a partir de los siguientes datos:

La hidrólisis catalizada por ácido da: 2 Arg, Leu, Lys, Met, Phe, Ser y Tyr.

La carboxipeptidasa A libera Ser.

El reactivo de Edman libera Leu.

El tratamiento con bromuro de cianógeno forma dos péptidos con la siguientes composiciones de aminoácidos:

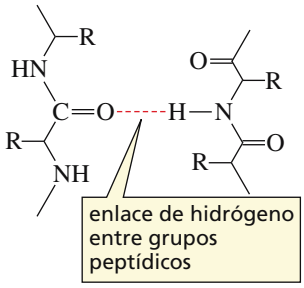
1. Arg, Phe, Ser **2.** Arg, Leu, Lys, Met, Tyr

La hidrólisis catalizada por tripsina forma dos aminoácidos y dos péptidos:

1. Arg **2.** Ser **3.** Arg, Met, Phe **4.** Leu, Lys, Tyr

17.11 ESTRUCTURA SECUNDARIA

La *estructura secundaria* describe las conformaciones repetitivas asumidas por los segmentos de la cadena principal de un péptido o proteína. En otras palabras, la estructura secundaria describe cómo se pliegan los segmentos de la estructura principal. La estructura secundaria de un segmento de proteína está determinada por tres factores:

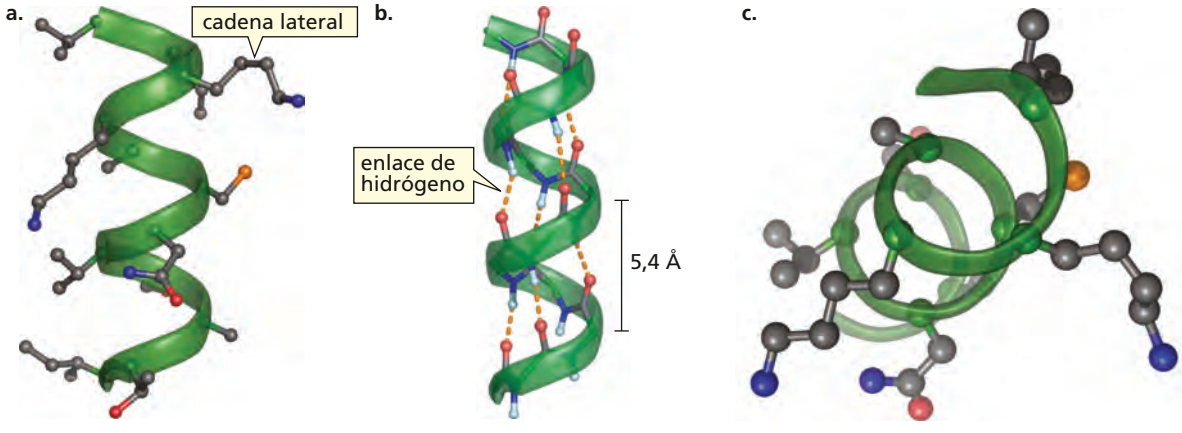


- La planaridad regional sobre cada enlace peptídico (como resultado del carácter parcial de doble enlace del enlace amida), lo cual limita las posibles conformaciones de una cadena peptídica (Sección 17.8)
- La minimización de la energía al maximizar el número de grupos peptídicos que se unen por enlaces de hidrógeno (lo que significa que se forma un enlace de hidrógeno entre el oxígeno de un carbonilo de un aminoácido y el hidrógeno amida de otro).
- La necesidad de una adecuada separación entre los grupos R vecinales para evitar un impedimento estérico y repulsión de cargas iguales.

Hélice α

Un tipo de estructura secundaria es la **hélice α**. En una hélice α, la estructura principal se enrolla alrededor de el eje a lo largo de la molécula de proteína. Las cadenas laterales (sustituyentes) de los carbonos α de los aminoácidos sobresalen hacia afuera de la hélice, minimizando el efecto estérico (Figura 17.8a). La hélice se estabiliza por enlaces de hidrógeno: cada hidrógeno unido a un nitrógeno de una amida forma un enlace de hidrógeno con el oxígeno del carbonilo de un aminoácido ubicado a cuatro aminoácidos de distancia (Figura 17.8b).

Como los aminoácidos tienen configuración L, la hélice α es una hélice orientada hacia la derecha (lo que quiere decir que gira en sentido de las agujas del reloj conforme avanza la espiral (Figura 17.8c).



▲ **Figura 17.8**

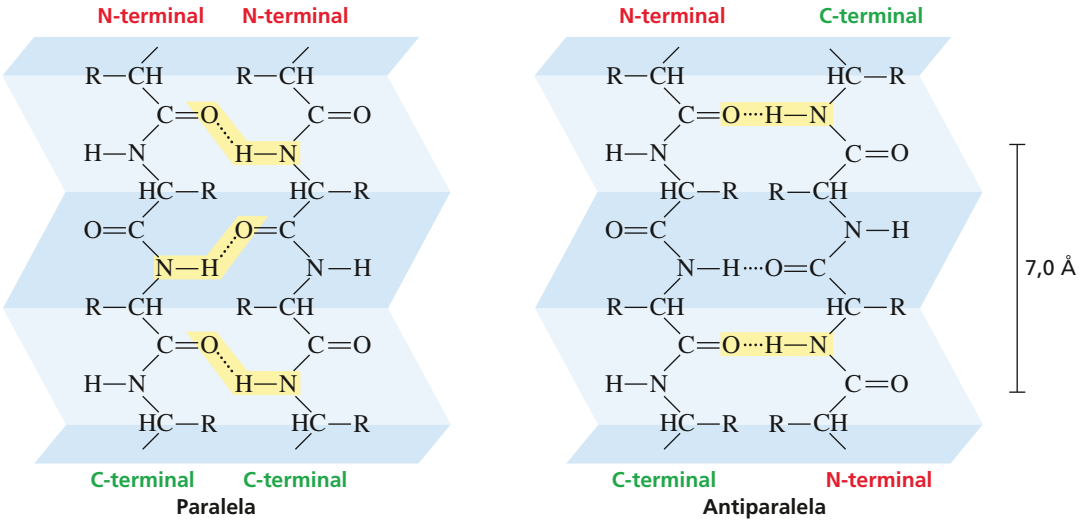
(a) Un segmento de una proteína en hélice α

(b) La hélice se estabiliza por enlaces de hidrógeno entre grupos peptídicos

(c) Vista desde arriba del eje longitudinal de una hélice α

Lámina plegada β

El segundo tipo de estructura secundaria es la **lámina plegada β** u **hoja β**. En una lámina plegada β, la estructura polipeptídica se extiende en una estructura en zig-zag que se asemeja a una serie de pliegues. Los enlaces de hidrógeno en una lámina plegada β se dan entre las cadenas peptídicas vecinales, y estas cadenas pueden avanzar en la misma dirección o en una dirección opuesta, lo que se denomina **lámina plegada β paralela** o **lámina plegada β antiparalela** (Figura 17.9).



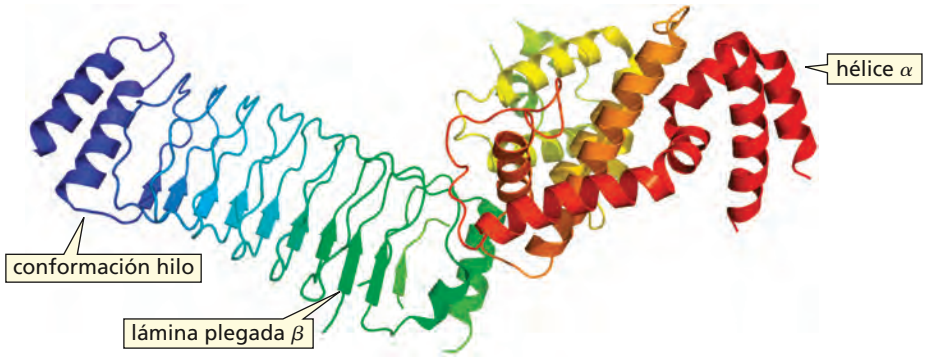
▲ Figura 17.9
Segmentos de una lámina β paralela y una lámina β antiparalela dibujadas para ilustrar los pliegues que forman.

Dado que los sustituyentes (R) sobre los carbonos α de los aminoácidos en cadenas contiguas están próximos entre sí, los sustituyentes deben ser pequeños para que las cadenas se estrechen lo suficiente para maximizar las interacciones por enlaces de hidrógeno. La seda, por ejemplo, contiene una gran proporción de aminoácidos relativamente pequeños (glicina y alanina) y por lo tanto, presenta grandes segmentos de lámina plegada β.

La lana y las proteínas fibrosas del músculo tienen estructuras secundarias que son casi todas hélices α. Consecuentemente, estas proteínas pueden estirarse. Por el contrario, las proteínas con estructuras secundarias en las que predominan las láminas plegadas β, como la seda y la tela de araña, no se pueden estirar porque las láminas plegadas β ya están casi completamente extendidas.

Conformación aperiódica o no regular

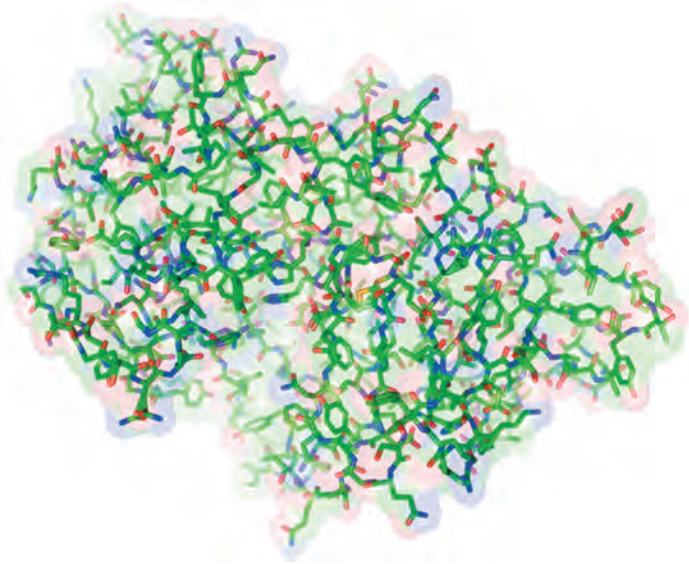
Generalmente, menos de la mitad de la estructura principal de una proteína se ordena en una estructura secundaria definida (como la hélice α o la lámina β, Figura 17.10). La mayoría del resto de la proteína, aunque altamente ordenada, no es repetitiva, y por lo tanto, difícil de describir. Se dice que muchos de éstos fragmentos de polipéptidos ordenados están en forma de **hilos, lazos** o **bucles.**



◀ Figura 17.10
Estructura principal de una enzima llamada ligasa (Sección 21.5): una lámina plegada β se representa por una flecha plana en la dirección N → C, una hélice α por una cinta plana helicoidal, y una conformación de hilo o de bucle por una linea delgada.

17.12 ESTRUCTURA TERCIARIA

La *estructura terciaria* de una proteína es una ordenación tridimensional de todos los átomos de la proteína (Figura 17.11). Las proteínas se pliegan espontáneamente en disolución para maximizar su estabilidad. Cada vez que hay una interacción estabilizante entre dos átomos, se libera energía Gibbs (cuanto más negativo el $\Delta G°$, más estable es la proteína). En consecuencia, una proteína tiende a plegarse en una forma que maximiza el número de interacciones estabilizantes.



▶ **Figura 17.11**
Estructura tridimensional de la termolisina (una endopeptidasa).

Las interacciones estabilizantes en una proteína incluyen enlaces disulfuro, enlaces de hidrógeno, atracciones electrostáticas (atracciones entre cargas opuestas) e interacciones hidrofóbicas (fuerzas de Van der Waals). Las interacciones estabilizantes pueden darse entre grupos peptídicos (átomos en la estructura principal de la proteína), entre grupos de las cadenas laterales (sustituyentes α) y entre grupos peptídicos y grupos de cadenas laterales (Figura 17.12). Debido a que los grupos de las cadenas laterales ayudan a determinar la forma en que se pliega una proteína, la estructura terciaria de una proteína está muy afectada por su estructura primaria.

Los enlaces disulfuro son los únicos enlaces covalentes que se pueden formar cuando una proteína se pliega. Las otras interacciones que pueden ocurrir en el plegamiento son mucho más débiles, pero como hay muchas, son importantes para determinar cómo se pliega una proteína.

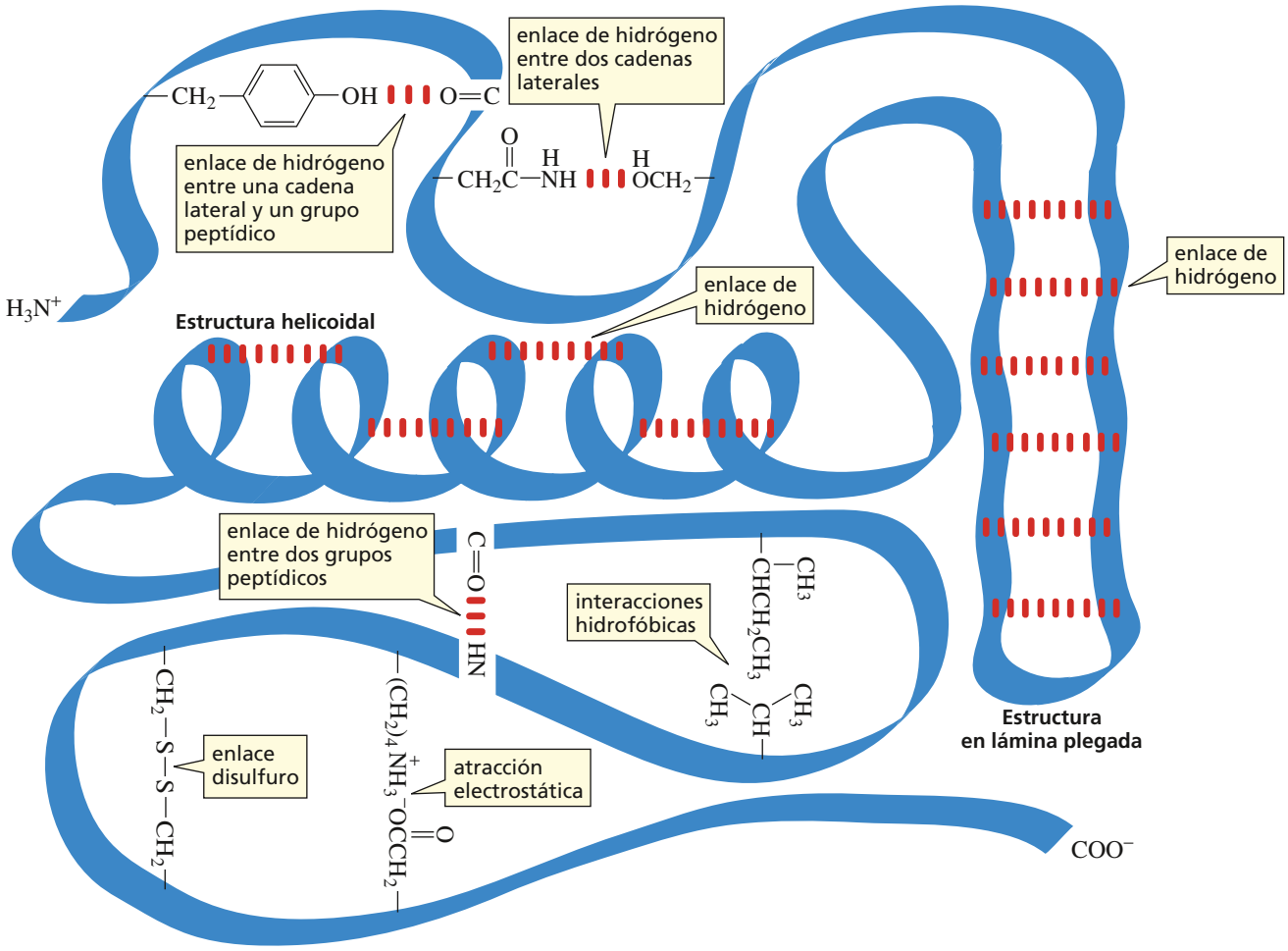
La mayoría de las proteínas se encuentran en entornos acuosos, así que tienden a plegarse de manera que el máximo número de grupos polares queden expuestos al agua y los grupos no polares se escondan en el interior de la proteína, lejos del agua.

Las **interacciones hidrofóbicas** entre grupos no polares en la proteína aumentan su estabilidad al aumentar la entropía de las moléculas de agua. Los grupos de moléculas de agua que rodean los grupos no polares están altamente estructurados. Cuando dos grupos no polares se asocian, el área superficial en contacto con el agua disminuye, lo que disminuye la cantidad de agua estructurada. Al disminuir esta estructura aumenta la entropía, lo que a cambio disminuye la energía Gibbs, aumentando por tanto la estabilidad de la proteína. (se debe recordar que $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$).

El mecanismo preciso por el cual las proteínas se pliegan es todavía una pregunta sin respuesta. Los errores en los plegamientos de las proteínas se han asociado a numerosas enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington.

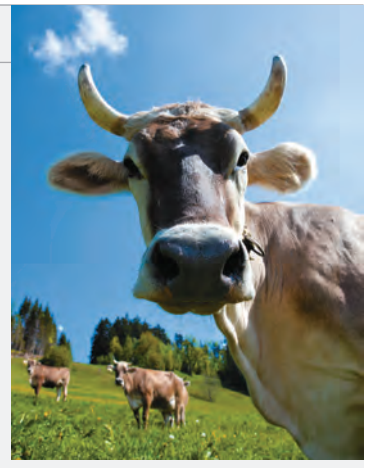
PROBLEMA 27

¿Cómo sería el plegamiento de una proteína ubicada en el interior no polar de una membrana en comparación con la proteína soluble en agua que se acaba de analizar?



▲ **Figura 17.12**
Interacciones estabilizantes responsables de la estructura terciaria de una proteína.

Enfermedades causadas por el plegamiento erróneo de proteínas



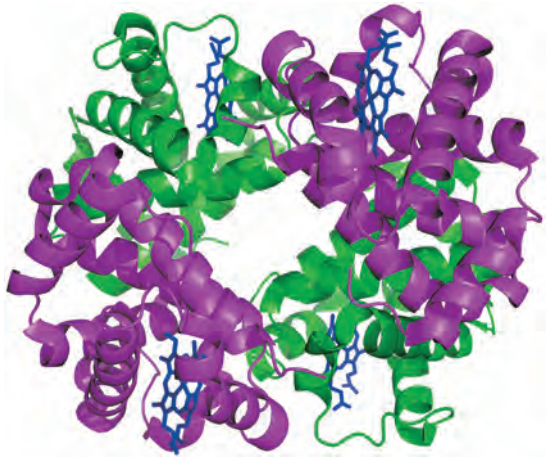
La encefalopatía bovina espongiforme (EBE o BSE por sus siglas en inglés), conocida comúnmente como el mal de las vacas locas, es diferente de la mayoría de otras enfermedades porque no la produce un microorganismo. La causa es una proteína, llamada prion, que está mal plegada en el cerebro. Todavía no se sabe con certeza qué hace que el prion se pliegue mal. El prion mal plegado hace que las células se deterioren hasta que el cerebro tiene una apariencia esponjosa. El deterioro causa pérdida de las funciones mentales, lo que hace que las vacas con la enfermedad actúen extrañamente (de allí el nombre enfermedad de las vacas locas). No tiene cura y es mortal, pero no contagiosa. Lleva varios años desde la primera exposición hasta que aparecen los primeros signos de la enfermedad, pero luego progresa rápidamente.

Hay otras enfermedades causadas por el plegamiento defectuoso de priones que tienen síntomas similares. El «kuru» (transmitida por canibalismo) se ha encontrado en el pueblo Fore de Papua Nueva Guinea (kuru significa «temblor»). La enfermedad conocida como «tembladera» o «scrapie» afecta ovejas y cabras. Esta enfermedad tomó su nombre de la tendencia de las ovejas a quitarse la lana frontándose contra los vallados («scrape» significa «raspar» en inglés) en un intento por mantenerse de pie. Se ha pensado que la enfermedad de las vacas locas, detectada por primera vez en el Reino Unido en 1985 fue causada por vacas que comieron harina de hueso producida con ovejas infectadas por *scrapie*.

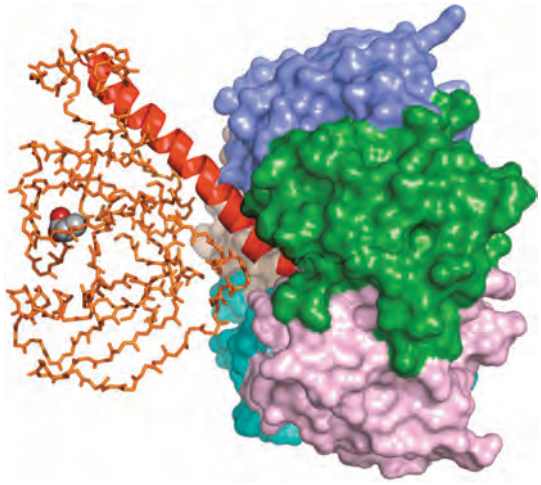
La forma humana de esta enfermedad se denomina enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD por sus siglas en inglés), que es una enfermedad rara y que aparentemente se origina de forma espontánea. La edad promedio del comienzo de CJD es a los 64 años. Sin embargo, en 1994, se presentaron en el Reino Unido, muchos casos de una nueva variante de la enfermedad (vCJD) en adultos jóvenes. Hasta la fecha, se han reportado 200 casos. Esta nueva variante es causada por la ingesta de productos cárnicos de animales infectados con la enfermedad.

17.13 ESTRUCTURA CUATERNARIA

Algunas proteínas tienen más de una cadena polipeptídica. Las cadenas individuales se llaman **subunidades**. Una proteína con una única subunidad se llama *monómero*, una con dos subunidades se llama *dímero*, una con tres subunidades se llama *trímero* y una con cuatro subunidades se llama *tetrámero*. La estructura cuaternaria de una proteína describe la forma en que se disponen las subunidades respecto a las otras (Figuras 17.13 y 17.14).



▲ Figura 17.13
Estructura cuaternaria de la hemoglobina. Es un tetrámero, que posee dos tipos diferentes de subunidades y cada molécula de hemoglobina tiene dos subunidades de cada tipo. Los anillos de porfirina que se unen al O_2 y al CO_2 se muestra en color azul.



▲ Figura 17.14
La enterotoxina termolábil de *Escherichia coli* tiene siete subunidades. Cinco de ellas (azul, verde, púrpura, etc.)están unidos a la membrana celular. La espiga helicoidal de color rojo libera la subunidad catalítica (anaranjado) dentro de la célula. Esta toxina es responsable de lo que se conoce como la diarrea del viajero.

Las subunidades de una proteína se mantienen unidas por los mismos tipos de interacciones que sostienen a la proteína individual en una conformación tridimensional en particular (interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno, y atracciones electrostáticas).

PROBLEMA 28

a. ¿Cuál de las siguientes proteínas tendrá el mayor porcentaje de aminoácidos polares: una proteína esférica, una proteína en forma de cigarro o una subunidad de un hexámero?

b. ¿Cuál tendrá el porcentaje más bajo de aminoácidos polares?

17.14 DESNATURALIZACIÓN DE PROTEÍNAS

La destrucción de la altamente organizada estructura terciaria de una proteina se denomina: desnaturalización. Cualquier cosa que rompa las interacciones que mantienen la forma tridimensional de la proteina causará que la proteína se desnaturalice (se despliegue). Dado que estas interacciones son débiles, las proteínas se desnaturalizan con facilidad. Las siguientes son formas en quelas proteínas pueden desnaturalizarse:

- Los cambios de pH desnaturalizan las proteínas porque cambian las cargas de muchas de las cadenas laterales. Esto interrumpe las atracciones electrostáticas y los enlaces de hidrógeno.
- Ciertos reactivos, como la urea, desnaturalizan las proteínas formando enlaces de hidrógeno con los grupos de la proteína. Dichos enlaces resultan ser más fuertes que los enlaces de hidrógeno que se forman entre los grupos de la proteína.
- Los disolventes orgánicos desnaturalizan las proteínas por asociación con los grupos no polares de la proteína, interrumpiendo las interacciones hidrofóbicas normales.
- Las proteínas tambien se pueden desnaturalizar por calor o por agitación. Ambas interrumpen las fuerzas atractivas. Un ejemplo bien conocido de este cambio ocurre cuando se bate o se calienta la clara de huevo.

CONCEPTOS A RECORDAR

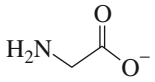
- Los **péptidos** y **proteínas** son polímeros de **aminoácidos** unidos entre sí mediante **enlaces peptídicos** (amidas).
- Los **aminoácidos** difieren únicamente en los sustituyentes unidos al carbono α.
- Casi todos los aminoácidos presentes en la naturaleza tienen configuración L.
- Los grupos carboxilo de los aminoácidos tienen valores de pK_a de ~2 y los grupos amino protonados tienen valores de pK_a de ~9. A pH fisiológico (pH 7,4), un aminoácido existe en forma de **zwitterión**.
- El **punto isoeléctrico** (pI) de un aminoácido es el pH en el cual el aminoácido no tiene carga neta.
- Una mezcla de aminoácidos se puede separar según sus valores de pI por **electroforesis;** o según sus diferencias de polaridad por **cromatografía de papel** o **cromatografía de capa fina**.
- También se pueden separar por cromatografía de **intercambio iónico** utilizando una **resina de intercambio catiónico**. Un **analizador de aminoácidos** es un instrumento que automatiza la cromatografía de intercambio iónico.
- Los aminoácidos se pueden sintetizar por aminación reductor, síntesis del éster *N*-ftalimidomalónico o síntesis de Strecker.
- Una mezcla racémica de aminoácidos se puede separar usando una reacción catalizada por una enzima que distinga enantiómeros o derivados de los enantiómeros.
- La rotación sobre un enlace peptídico se encuentra restringida debido a su carácter parcial de enlace doble.
- Dos cadenas laterales de cisteínas se pueden oxidar a un **puente disulfuro**, el único tipo de enlace covalente que se encuentra entre dos aminoácidos no adyacentes.
- Por convención, los péptidos y proteínas se escriben con el grupo amino libre (del **aminoácido N-terminal**) a la izquierda y el grupo carboxilo libre (del **aminoácido C-terminal**) a la derecha.
- La **estructura primaria** de una proteína es la secuencia de sus aminoácidos y la ubicación de todos sus puentes disulfuro.
- El aminoácido N-terminal se puede determinar con el **reactivo de Edman**. El aminoácido C-terminal se puede identificar con una carboxipeptidasa.
- Una **exopeptidasa** cataliza la hidrólisis de un enlace peptídico en un extremo de la cadena. Una **endopeptidasa** cataliza la hidrólisis de un enlace peptídico que no está en un extremo de la cadena.
- La **estructura secundaria** de una proteína describe cómo se pliegan los segmentos locales de la estructura principal de la proteína. Una **hélice α** y una **lámina plegada β** son dos tipos de estructura secundaria.
- Una proteína se pliega de forma que pueda maximizar todas las interacciones estabilizantes (**enlaces disulfuro**, **enlaces de hidrógeno**, **atracciones electrostáticas** e **interacciones hidrofóbicas**).
- La **estructura terciaria** de una proteína es el arreglo tridimensional de todos los átomos en la proteína.
- La **estructura cuaternaria** de una proteína describe la forma en la que las cadenas peptídicas (subunidades) de una proteína con más de una cadena peptídica se disponen respecto de sí mismas.

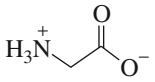
PROBLEMAS

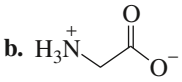
29. Dibuje la forma predominante de los siguientes aminoácidos a pH fisiológico (7,4):
a. lisina **b.** arginina **c.** tirosina

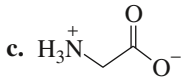
30. ¿Cuál es el valor del pI de la serina?

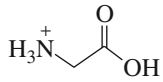
31. La glicina tiene valores de pK_a de 2,34 y 9,60. ¿A que valor de pH existirá la glicina en la forma indicada?

a.  50 %

 50 %

b.  100 %

c.  50 %

 50 %

32. Muestre los péptidos que resultarían de la ruptura por el agente indicado:
a. Val-Arg-Gly-Met-Arg-Ala-Ser por carboxipeptidasa A
b. Ser-Phe-Lys-Met-Pro-Ser-Ala-Asp por bromuro de cianógeno
c. Arg-Ser-Pro-Lys-Lys-Ser-Glu-Gly por tripsina

33. ¿Cuál de los siguientes aminoácidos daría un mayor porcentaje de carga negativa a pH fisiológico (7,4): leucina con pI = 5,98 o asparragina con pI = 5,43?

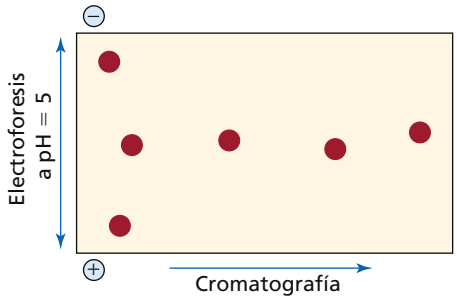
34. Dibuje la forma predominante del aspartato a los siguientes valores de pH:
a. pH = 1.0 **b.** pH= 2.6 **c.** pH = 6.0 **d.** pH = 11.0

35. La alanina tiene valores de pK_a de 2,34 y 9,69. Por lo tanto, la alanina estará predominantemente como un zwitterión en disolución acuosa con pH > _____ y pH < _____.

36. Una profesora estaba preparando un manuscrito para su publicación en el cual reportaba que el pI del tripéptido Lys-Lys-Lys era 10,6. Uno de sus estudiantes señaló que debía haber un error en sus cálculos porque el valor de pK_a de la cadena lateral del grupo amino de la lisina es 10,8 y el pI del tripéptido debería ser mayor que cualquiera de sus valores de pK_a individuales. ¿Estaba el estudiante en lo correcto?

37. **a.** ¿Por qué el valor de pK_a de la cadena lateral del glutamato es mayor que el valor de pK_a de la cadena lateral del aspartato?
b. ¿Por qué el valor de pK_a de la cadena lateral de la arginina es mayor que el valor de pK_a de la cadena lateral de la lisina?

38. Una mezcla de aminoácidos que no se separan lo suficiente cuando se aplica una sola técnica se puede separar a menudo mediante una cromatografía en dos dimensiones. En esta técnica, la mezcla de aminoácidos se aplica sobre un pedazo de papel y se separa por técnicas cromatográficas. El papel se rota luego 90° y los aminoácidos se separan después por electroforesis, produciendo un tipo de cromatograma llamado *huella digital*. Identifique las manchas en la huella digital realizada a partir de una mezcla de Ser, Glu, Leu, His, Met y Thr.



39. Determine la secuencia de aminoácidos de un polipéptido a partir de los siguientes datos:

La hidrólisis completa del péptido da: Arg, 2 Gly, Ile, 3 Leu, 2 Lys, 2 Met, 2 Phe, Pro, Ser, 2 Tyr y Val.

El tratamiento con el reactivo de Edman libera PTH-Gly.

La carboxipeptidasa A libera Phe.

El tratamiento con bromuro de cianógeno produce los siguientes tres péptidos:
1. Gly-Leu-Tyr-Phe-Lys-Ser-Met **2.** Gly-Leu-Tyr-Lys-Val-Ile-Arg-Met **3.** Leu-Pro-Phe

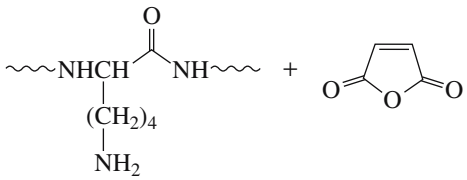
El tratamiento con tripsina produce los siguientes cuatro péptidos:
1. Gly-Leu-Tyr-Phe-Lys
2. Ser-Met-Gly-Leu-Tyr-Lys
3. Val-Ile-Arg
4. Met-Leu-Pro-Phe

40. ¿Cuál sería un amortiguador más efectivo a pH fisiológico: una disolución de glicilglicilglicilglicina 0,1 M o una disolución de glicina 0,2 M?

41. Identifique la ubicación y tipo de carga de un hexapéptido Lys-Ser-Asp-Cys-His-Tyr en cada uno de los siguientes valores de pH:
a. pH = 1,0 **b.** pH = 5,0 **c.** pH = 7,0 **d.** pH = 12,0

42. Se obtuvieron tres péptidos de una digestión con tripsina para dos polipéptidos distintos. En cada caso, indique las posibles secuencias a partir de los datos facilitados e indique qué experimento posterior se podría realizar con la finalidad de determinar la estructura primaria del polipéptido.
a. **1.** Val-Gly-Asp-Lys **2.** Leu-Glu-Pro-Ala-Arg **3.** Ala-Leu-Gly-Asp
b. **1.** Val-Leu-Gly-Glu **2.** Ala-Glu-Pro-Arg **3.** Ala-Met-Gly-Lys

43. Dibuje el producto obtenido cuando una lisina de la cadena lateral de un polipéptido reacciona con anhídrido maleico.



residuo de lisina anhídrido maleico

44. Después de tratar el siguiente polipéptido con anhídrido maleico, fue hidrolizado con tripsina. (Después del tratamiento con anhídrido maleico, la tripsina romperá el polipéptido en el lado C de la arginina).

Gly-Ala-Asp-Ala-Leu-Pro-Gly-Ile-Leu-Val-Arg-Asp-Val-Gly-Lys-Val-Glu-Val-Phe-Glu-Ala-Gly-
Arg-Ala-Glu-Phe-Lys-Glu-Pro-Arg-Leu-Val-Met-Lys-Val-Glu-Gly-Arg-Pro-Val-Gly-Ala-Gly-Leu-Trp

a. Después del tratamiento con anhídrido maleico, ¿por qué la tripsina no rompe en el lado C de la lisina?
b. ¿Cuántos fragmentos se obtienen del polipéptido?
c. En qué orden se eluirían los fragmentos en una columna de intercambio aniónico usando un amortiguador de pH = 5?

45. Los puentes disulfuro de un polipéptido se redujeron, produciendo dos polipéptidos con las siguientes estructuras primarias:

Val-Met-Tyr-Ala-Cys-Ser-Phe-Ala-Glu-Ser
Ser-Cys-Phe-Lys-Cys-Trp-Lys-Tyr-Cys-Phe-Arg-Cys-Ser

El tratamiento con el polipéptido original intacto con quimotripsina produjo los siguientes péptidos:

1. Ala-Glu-Ser
2. 2 Phe-2 Cys-Ser
3. Tyr-Val-Met
4. Arg-Ser-Cys
5. Ser-Phe-2 Cys-Lys-Ala-Trp
6. Tyr-Lys

Determine las posiciones de los puentes disulfuro en el polipéptido original.

46. Los α-aminoácidos se pueden preparar al tratar un aldehído con amoniaco y trazas de ácido, seguido de cianuro de hidrógeno, seguido de una hidrólisis catalizada por ácido.
a. Dibuje las estructuras de los dos intermedios formados en esta reacción.
b. ¿Qué aminoácido se forma cuando el aldehído utilizado es el 3-metilbutanal?
c. ¿Qué aldehído se necesitaría para preparar isoleucina?

47. La reacción de un polipéptido con carboxipeptidasa A libera Met. El polipéptido experimenta una hidrólisis parcial para dar los siguientes péptidos. ¿Cuál es la secuencia del polipéptido?

1. Ser-Lys-Trp
2. Gly-His-Ala
3. Glu-Val-Ser
4. Leu-Glu-Ser
5. Met-Ala-Gly
6. Ser-Lys-Val
7. Glu-His
8. Leu-Lys-Trp
9. Lys-Ser
10. Glu-His-Val
11. Trp-Leu-Glu
12. Ala-Met

48. La glicina tiene valores de pK_a de 2,3 y 9,6. ¿Se esperaría que los valores de la glicilglicina sean más altos o más bajos que estos valores?

49. Explique la diferencia en los valores de pK_a de los grupos carboxilos de la alanina, serina y cisteína.

50. Muestre cómo se puede preparar valina mediante:
a. Síntesis de Strecker. **b.** aminación reductor. **c.** síntesis del éster *N*-ftalimidomalónico.

51. Explique por qué los valores de pI de la cisteína y la tirosina no se pueden determinar por el método descrito en la Sección 17.4.

52. Explique por qué los siguientes aminoácidos no se encuentran en una hélice α: dos glutamatos adyacentes, dos aspartatos adyacentes o un glutamato adyacente a un aspartato.

53. ¿Por qué la prolina nunca se encuentra en una hélice α?

54. Determine la secuencia de aminoácidos de un polipéptido a partir de los siguientes datos:

La hidrólisis completa del péptido produce: Ala, Arg, Gly, 2 Lys, Met, Phe, Pro, 2 Ser, Tyr y Val.

El tratamiento con el reactivo de Edman libera PTH-Val.

La carboxipeptidasa A libera Ala.

El tratamiento con bromuro de cianógeno produce los siguientes dos péptidos:
1. Ala-2 Lys-Phe-Pro-Ser-Tyr **2.** Arg-Gly-Met-Ser-Val

El tratamiento con tripsina produce los siguientes tres péptidos:
1. Gly-Lys-Met-Tyr **2.** Ala-Lys-Phe-Pro-Ser **3.** Arg-Ser-Val

El tratamiento con quimotripsina produce los siguientes tres péptidos:
1. 2 Lys-Phe-Pro **2.** Arg-Gly-Met-Ser-Tyr-Val **3.** Ala-Ser

55. La estructura primaria de la endorfina β, un péptido que contiene 31 aminoácidos sintetizados por el cuerpo para controlar el dolor, se muestra a continuación:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu

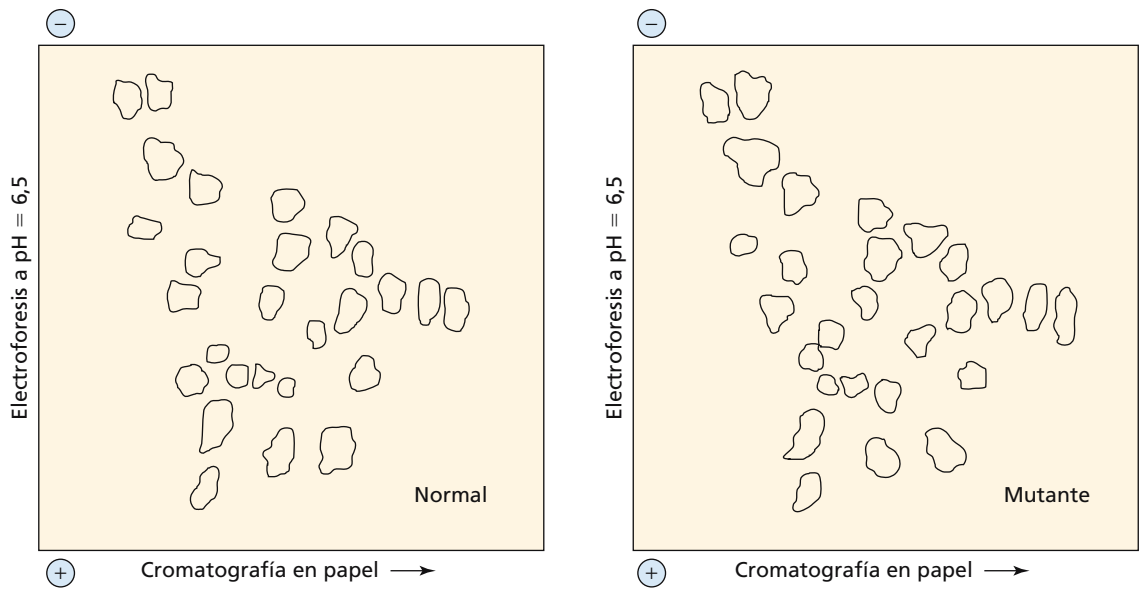
a. ¿Qué fragmentos se obtendrían como resultado de un tratamiento con:

1. tripsina? **2.** bromuro de cianógeno? **3.** quimotripsina?

b. ¿Qué porcentaje de la estructura primaria se podría determinar si los aminoácidos contenidos en cada fragmento (pero no su secuencia) fueran conocidos?

56. Un químico quería probar su hipótesis de que los puentes de disulfuro que se forman en muchas proteínas lo hacen después de alcanzar la conformación de mínima energía de la proteína . Redujo una muestra de una enzima que contenía cuatro puentes disulfuro y luego le agregó urea para desnaturalizar la enzima. Lentamente retiró estos reactivos para que la enzima se pudiera replegar y volver a formar los puentes disulfuro. La enzima recuperó el 80 % de actividad original. ¿Cuál sería el porcentaje de actividad que la enzima recuperaría si la formación de puentes disulfuro fuera completamente aleatoria, a diferencia de aquella determinada por la estructura terciaria? ¿Este experimento apoya esta hipótesis?

57. Un polipéptido normal y un polipéptido mutante fueron hidrolizados por una endopeptidasa en las mismas condiciones. El polipéptido normal y el polipéptido mutante difieren en un solo aminoácido. Las huellas digitales de los péptidos obtenidos de los dos polipéptidos se muestran aquí. ¿Qué tipo de sustitución de aminoácido ocurrió como resultado de la mutación? (o sea, ¿el amino sustituido es más o menos polar que el aminoácido original?¿su punto isoeléctrico, es más bajo o más alto?) (*Ayuda:* fotocopie las huellas digitales, recórtelas y sobrepóngalas).



18 Reacciones catalizadas por enzimas • Química Orgánica de las vitaminas

lima: vitaminas A, C, K y folato

judía verde: vitaminas A, B_1, B_6, C, K, folato y riboflavina

manzana: vitaminas A, C, K y folato

pepino: vitaminas A, C, K y pantotenato

espárrago: vitaminas A, B_1, B_6, C, E, K, folato, niacina y riboflavina

*Una **vitamina** es una sustancia necesaria en pequeñas cantidades para el normal funcionamiento del cuerpo, y que el cuerpo no puede sintetizar. En este capítulo se verán algunas reacciones orgánicas que ocurren en las células y que requieren la participación de una vitamina.*

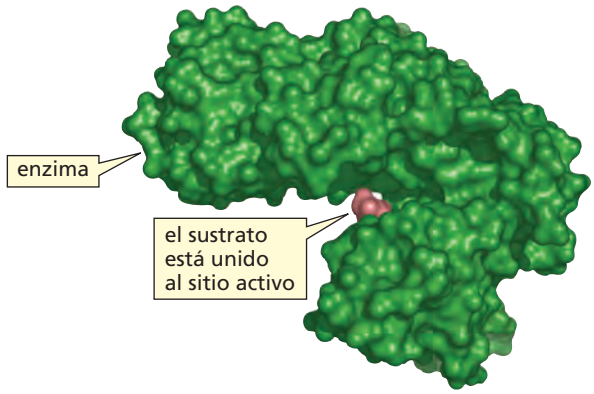
En principio, todas las reacciones orgánicas que se producen en los sistemas biológicos requieren un catalizador. Hay que recordar que un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad de las reacciones químicas sin que ésta se altere o consuma en la reacción (Sección 5.10). La mayor parte de los catalizadores biológicos son proteínas (Sección 17.0). Las proteínas que catalizan las reacciones químicas se llaman **enzimas**. Cada reacción biológica se cataliza por una enzima diferente. Las enzimas son catalizadores extraordinariamente buenos; algunas son capaces de aumentar la velocidad de la reacción hasta 10^{16} veces. Por el contrario, los catalizadores que no son biológicos, raramente aumentan más de 10^4 veces la velocidad de la reacción.

18.1 REACCIONES CATALIZADAS POR ENZIMAS

En una reacción catalizada por enzimas, el reactivo se denomina **sustrato**.

$$\text{sustrato} \xrightarrow{\text{enzima}} \text{producto}$$

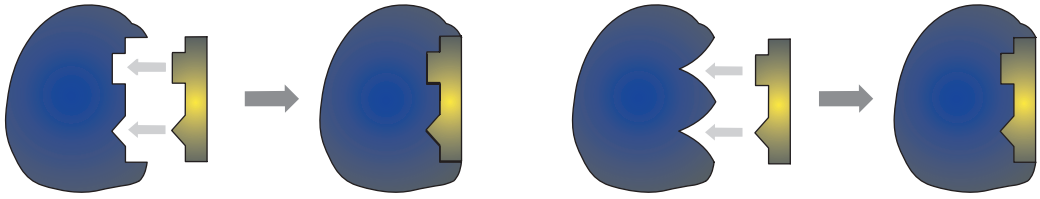
La enzima se une al sustrato por su **sitio activo**, que es una hendidura en la estructura de la enzima. Todas las etapas de ruptura o creación de enlaces que convierten el sustrato en producto tienen lugar mientras el sustrato está en el sitio activo.



Las enzimas difieren de los catalizadores no biológicos en que son específicas para el sustrato que tienen que catalizar (Sección 6.7). Las enzimas tienen diferentes grados de especificidad. Hay enzimas que son específicas para un solo compuesto. Por ejemplo, la glucosa-6-fosfato isomerasa cataliza solamente la isomerización de la glucosa-6-fosfato. Por el otro lado, hay enzimas que catalizan la reacción de varios compuestos con estructura similar. Por ejemplo, la hexoquinasa cataliza la fosforilación de cualquier D-hexosa. La especificidad de una enzima por su sustrato es otro ejemplo de **reconocimiento molecular** (habilidad de una molécula para reconocer otra molécula).

La especificidad de una enzima se consigue a través de unas determinadas **cadenas laterales de aminoácidos** (sustituyentes α). Por ejemplo, un aminoácido con una cadena lateral cargada negativamente se puede asociar con un grupo cargado positivamente en el sustrato; un aminoácido con una cadena lateral donadora de un enlace de hidrógeno se puede asociar con un aceptor de enlace de hidrógeno en el sustrato, y un aminoácido con una cadena lateral hidrofóbica se puede asociar con grupos hidrofóbicos en el sustrato.

En 1894, Emil Fisher propuso el **modelo de la llave y la cerradura** para explicar la especificidad de una enzima por su sustrato. Este modelo explica la especificidad de una enzima por su sustrato como la especificidad de una cerradura por la forma de su llave.



modelo de la llave y la cerradura **modelo del ajuste inducido**

En 1958, Daniel Koshland propuso el **modelo del ajuste inducido** para la unión del sustrato. En este modelo, la forma del sitio activo no tiene que ser completamente complementario de la forma del sustrato hasta que la enzima esté unida al sustrato. La energía liberada como resultado de la unión del sustrato se puede utilizar para inducir un cambio en la conformación de la enzima, dando lugar a una unión más precisa entre el sustrato y el sitio activo. En la Figura 18.1 se muestra un ejemplo de ajuste inducido.

No hay una única explicación para la extraordinaria habilidad catalítica de las enzimas. Cada enzima es única en el conjunto de factores que emplea para catalizar una reacción. Algunos de los factores que comparten la mayoría de las enzimas son los siguientes:

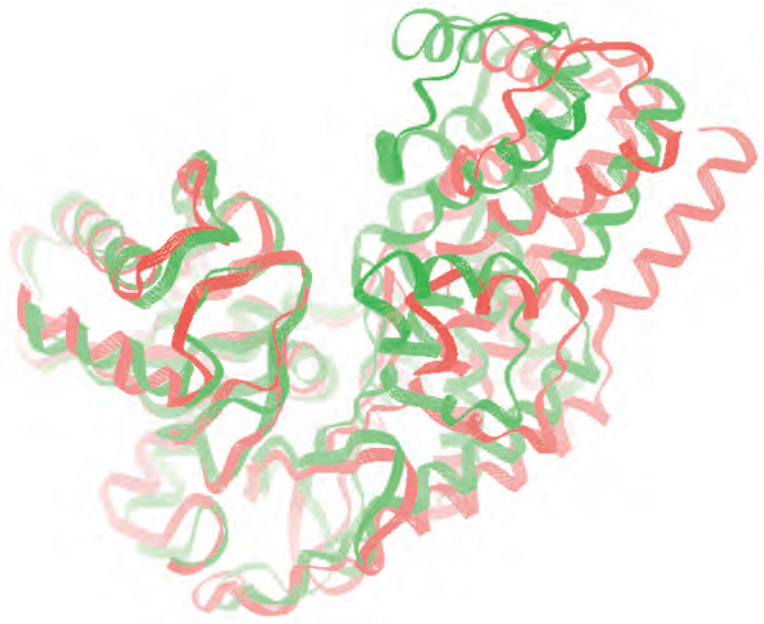
- Los grupos reactivos se acercan en el sitio activo con la orientación adecuada para la reacción.
- Algunas de las cadenas laterales de los aminoácidos de la enzima sirven como catalizadores ácidos o básicos o nucleófilos. Estas especies se posicionan en el lugar preciso respecto al sustrato donde sean necesarias para la catálisis.

Un catalizador ácido aumenta la velocidad de reacción donando un protón al reactivo.

Un catalizador básico aumenta la velocidad de reacción arrancando un protón al reactivo.

Un catalizador nucleófilo aumenta la velocidad de reacción formando un nuevo enlace covalente con el reactivo.

- Las cadenas laterales de los aminoácidos pueden estabilizar los estados de transición y los intermedios: por interacciones de Van der Waals, interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno. Hay que recordar que las especies cuanto más estables, antes se forman (Sección 5.7). Estas cadenas laterales se posicionan de forma precisa para ayudar a la estabilización del estado de transición.



◀ Figura 18.1
La estructura de la hexoquinasa antes de unirse a su sustrato se muestra en rojo. La estructura de la hexoquinasa después de unirse a su sustrato se muestra en verde.

Para entender cómo se posicionan correctamente los grupos reactivos, catalizadores y estabilizantes en la orientación adecuada para incrementar la velocidad de la reacción, es necesario revisar los factores que afectan a la velocidad de reacción.

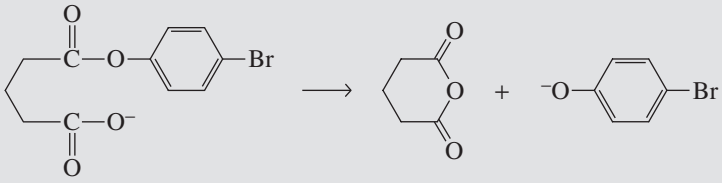
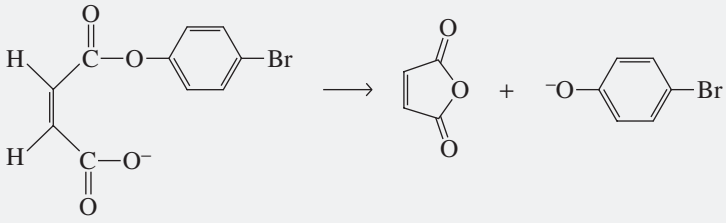
La velocidad de una reacción química viene determinada por el número de colisiones moleculares con suficiente energía y la orientación adecuada en un periodo de tiempo dado (Sección 5.8).

$$\textbf{velocidad de reacción} = \frac{\textbf{número de colisiones}}{\textbf{unidad de tiempo}} \times \textbf{fracción con suficiente energía} \times \textbf{fracción con la orientación adecuada}$$

Además, si los grupos reactivos y catalíticos se colocan en el sitio activo de la enzima, de manera que aumente la probabilidad de colisión entre ellos con la orientación adecuada, aumentará la velocidad de reacción. Las velocidades relativas que se muestran en la Tabla 18.1 demuestran el enorme aumento de la velocidad de una reacción no enzimática cuando los grupos reactivos están orientados adecuadamente. (Las **velocidades relativas** se obtienen dividiendo la constante de velocidad de cada una de las reacciones por la constante de velocidad de la reacción más lenta).

La reacción **A**, primera reacción de la Tabla 18.1, es una reacción intermolecular entre un éster y un ion carboxilato. Las reacciones **B** y **C** son reacciones intramoleculares, tienen los mismos grupos reactivos que **A**, pero están en la misma molécula (Sección 8.6). La reacción **B**, con los grupos reactivos unidos de tal modo que no tienen que difundirse a través del disolvente para encontrar el grupo con el que han de reaccionar, resulta ser 1.000 veces más rápida que la reacción **A**. Los dos grupos funcionales en la reacción **B** están unidos mediante un enlace simple. Como hay rotación libre alrededor de los enlaces simples, los dos grupos reactivos no siempre estarán en la orientación adecuada para la reacción.

Tabla 18.1 Velocidades relativas de una reacción intermolecular y dos reacciones intramoleculares

Reacción	Velocidad relativa
A.	1,0
B. 	1×10^3
C. 	1×10^7

En la reacción **C**, los grupos reactivos están unidos por un doble enlace que les impide rotar y alejarse uno de otro. Esto aumenta la fracción de colisiones que ocurren con la orientación adecuada: la reacción **C** es 10.000.000 de veces más rápida que la reacción **A**.

Así se puede entender la capacidad de una enzima para mantener todos los grupos reactivos, catalíticos y estabilizantes en el sitio activo en la posición precisa para que la reacción pueda producirse a gran velocidad.

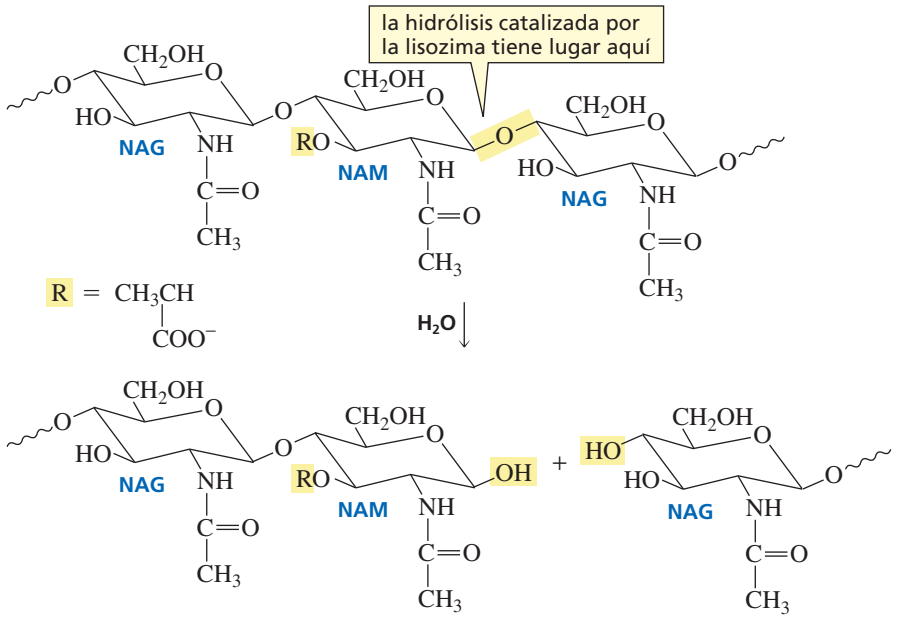
PROBLEMA 1♦

La Tabla 18.1 da la velocidad de reacción relativa del alqueno *cis* (**C**). ¿Cuál sería la velocidad de reacción relativa esperada para el isómero *trans*?

A continuación se verán los mecanismos de cuatro reacciones enzimáticas. Se podrá observar que la catálisis ácida, básica o nucleófila usada por las enzimas es la misma que la catálisis ácida, básica o nucleófila usada en las reacciones orgánicas. Así, observando las secciones referenciadas a lo largo de este capítulo, se podrá comprobar que una gran parte de la química orgánica se puede aplicar a las reacciones de los compuestos del mundo biológico. La importante habilidad catalítica de las enzimas radica en parte en su habilidad para usar más de una clase de catálisis (es decir, ácida y básica, nucleófila y ácida, etc.) en la misma etapa, lo que permite que la reacción tenga lugar sin necesidad de formar intermedios con muy altas energías.

18.2 UNA REACCIÓN ENZIMÁTICA QUE INCLUYE DOS REACCIONES S_N2 SECUENCIALES

La lisozima es una enzima que destruye la paredes celulares de las bacterias. Estas paredes celulares se componen de unidades alternadas de ácido *N*-acetilmurámico (NAM) y *N*-acetilglucosamina (NAG) unidas por enlaces glucosídicos β-1,4′ (Sección 16.9). La lisozima destruye la pared celular catalizando la hidrólisis del enlace NAM-NAG.



El sitio activo de la lisozima une seis residuos de azúcar del sustrato. En la Figura 18.2 se rotulan como A, B, C, D, E, y F. En la Figura 18.2 también se muestran las muchas cadenas laterales de aminoácidos que participan en la unión del sustrato en la correcta posición en el sitio activo. El grupo OR del NAM no puede ajustarse al punto de unión de C o E. Esto significa que las unidades NAM deben unirse a B, D, F. La hidrólisis se producirá entre D y E.

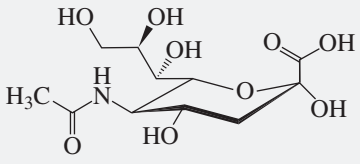
La lisozima tiene dos grupos catalíticos en el sitio activo: Glu 35 y Asp 52. Descubrir que la reacción enzimática tiene lugar con retención de la configuración del carbono anomérico, indica que no puede ser una reacción S_N2 en una sola etapa. (Hay que recordar que una reacción S_N2 tiene lugar con inversión de la configuración; Sección 8.1). Por tanto, la reacción debe producirse, o bien como dos reacciones S_N2 secuenciales, o bien como una reacción S_N1 con la enzima bloqueando una cara del intermedio frente a un ataque nucleófilo. Aunque la lisozima fue la primera enzima cuyo mecanismo se estudió, y se ha seguido estudiando durante 40 años, solo recientemente se han obtenido datos que apoyan el mecanismo con dos reacciones S_N2 secuenciales.

PROBLEMA 2♦

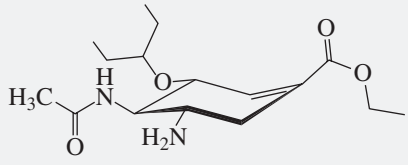
Si se utiliza $H_2{}^{18}O$ en una hidrólisis con lisozima, ¿qué anillo tendrá el átomo marcado: NAM o NAG?

¿Cómo funciona el Tamiflu?

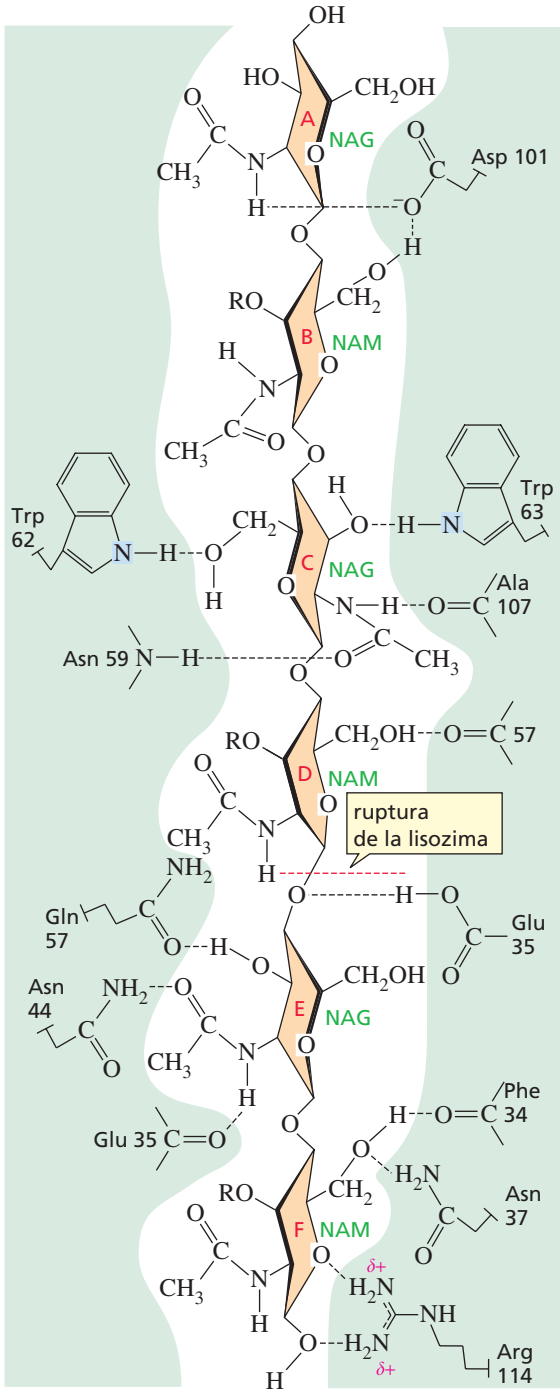
El Tamiflu es uno de los pocos antivirales disponibles. Se utiliza en la prevención y tratamiento de la gripe A y B. Para que una partícula de virus pueda ser liberada por la célula huesped, una enzima llamada neuraminidasa debe quitar un residuo de azucar (ácido *N*-acetilneurámico) de una glicoproteína en la superficie de la célula (Sección 16.11). Como el ácido *N*-acetilneurámico y el Tamiflu tiene formas similares, la enzima no puede distinguir entre ellos y puede unirse a su sitio activo. Cuando la enzima se une al Tamiflu no puede unirse al ácido *N*-acetilneurámico y las partículas de virus no pueden salir de la célula huesped, con lo que no pueden invadir otras células. Es importante un tratamiento precoz con Tamiflu, porque será mucho menos efectivo si ya hay muchas células infectadas. En los últimos 10 años, más de 500 millones de personas han sido tratadas con Tamiflu.



ácido *N*-acetilneurámico



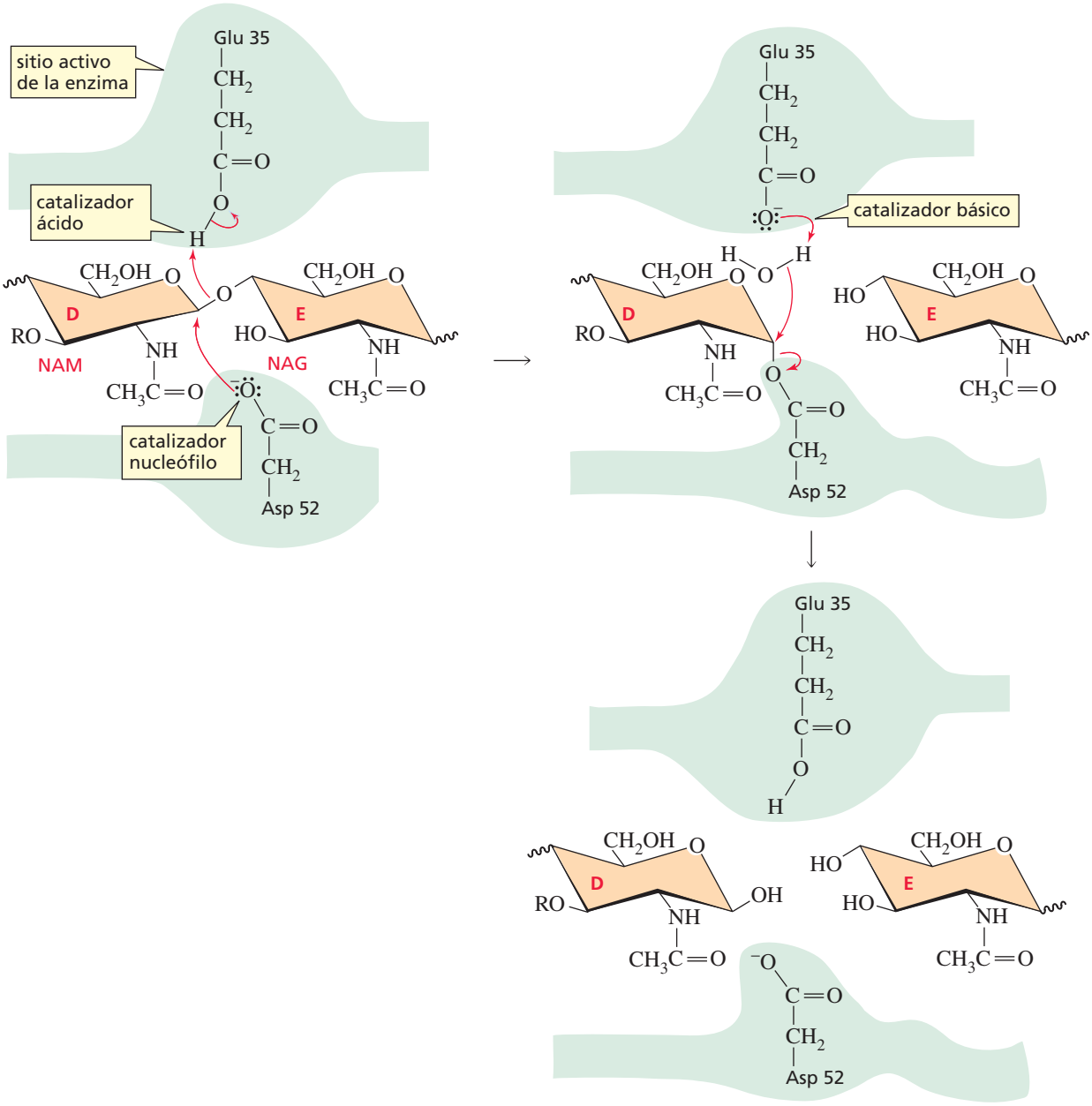
Tamiflu®



▲ Figura 18.2

Los aminoácidos involucrados en la unión con el sustrato, en el sitio activo de la lisozima.

MECANISMO PROPUESTO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR LISOZIMA



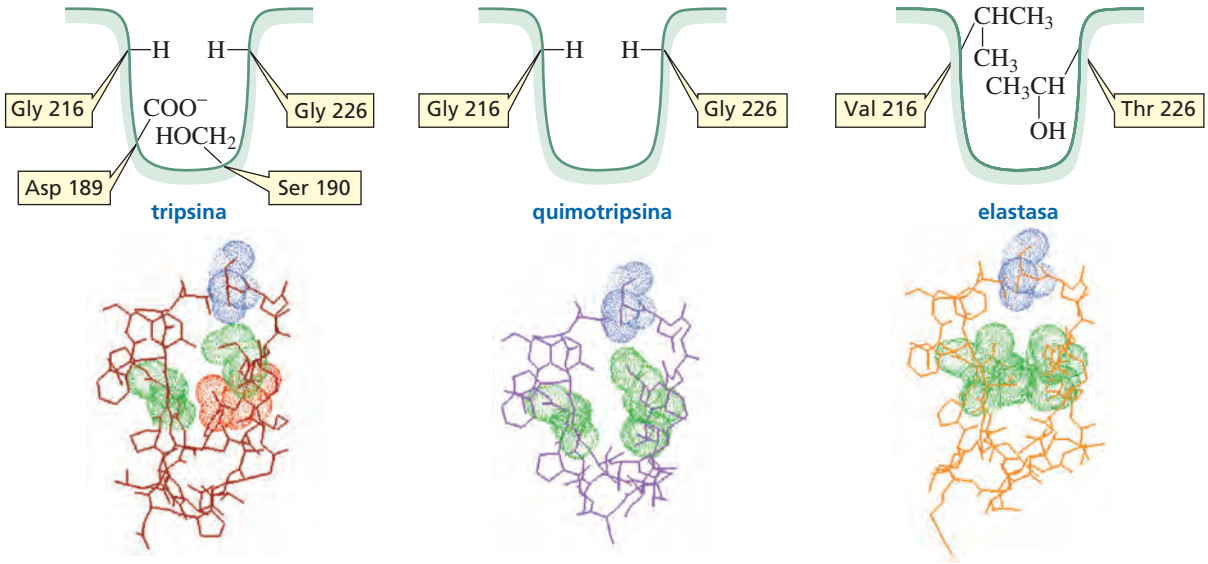
- En la primera reacción S_N2, el Asp 52 es un catalizador nucleófilo que ataca el carbono anomérico (C-1) del residuo NAM, desplazando al grupo saliente. El Glu 35 es un catalizador ácido que protona al grupo saliente, haciéndolo una base más débil y por tanto mejor grupo saliente. Obsérvese que los dos grupos catalíticos están posicionados para permitir el ataque nucleófilo y la protonación del grupo saliente en la misma etapa.

  Cuando se remplaza el Glu 35 por Asp, la enzima queda con una actividad mucho más débil. Aparentemente, el Asp no se encuentra a la distancia óptima, ni en el ángulo correcto, respecto al átomo de oxígeno que tiene que protonar. Cuando se sustituye el Glu 35 por Ala, un aminoácido que no actua como catalizador ácido, la actividad de la enzima se pierde completamente.
- En la segunda reacción S_N2, el Glu 35 es un catalizador básico que aumenta la nucleofília del agua.

18.3 UNA REACCIÓN ENZIMÁTICA QUE RECUERDA LA HIDRÓLISIS DE UN ÉSTER Y UNA AMIDA CON CATÁLISIS ÁCIDA

La tripsina, la quimotripsina y la elastasa son enzimas de un grupo de *endopeptidasas* conocidas como serina proteasas. (Hay que recordar que una endopeptidasa rompe un enlace peptídico que no está al extremo de la cadena peptídica; Sección 17.10). Se llaman *proteasas* porque catalizan la hidrólisis de enlaces peptídicos de proteínas. Se llaman *serina proteasas* porque cada una de ellas tiene una cadena lateral serina en el sitio activo que participa en la catálisis.

Muchas serina proteasas tienen su estructura primaria muy similar, lo que sugiere que han evolucionado juntas. Aunque todas tienen las mismas tres cadenas laterales en el sitio activo (Asp, His y Ser), tienen una importante diferencia de composición en la hendidura del sitio activo que se une a la cadena lateral del aminoácido en el enlace peptídico que se va a hidrolizar (Figura 18.3). Esta hendidura es lo que da a las serina proteasas su diferente especificidad (Sección 17.10).



▲ Figura 18.3

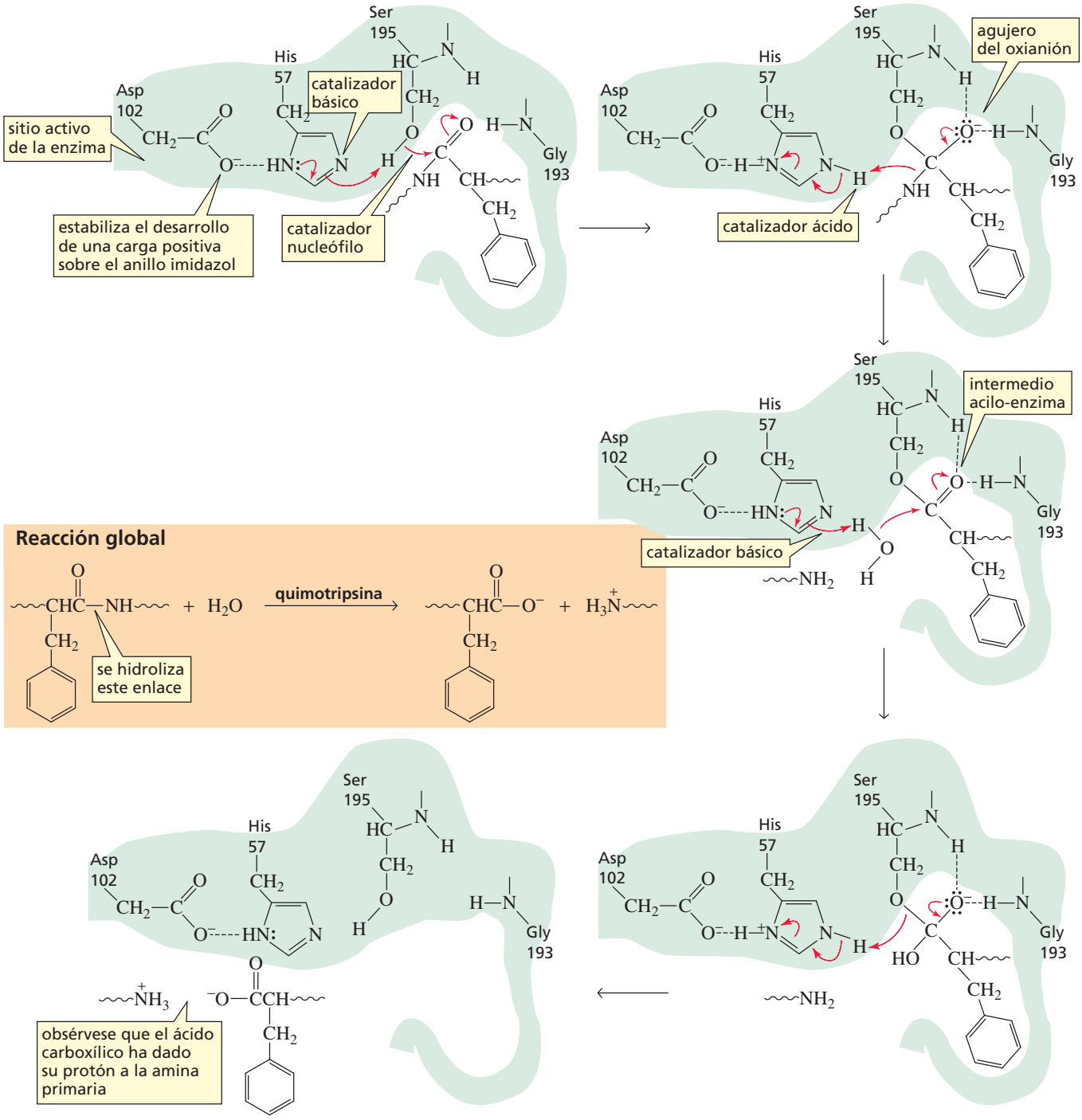
Las hendiduras enlazantes en la tripsina, quimotripsina y elastasa. El aspartato cargado negativamente se muestra en rojo, los aminoácidos relativamente no polares se muestran en verde, y un aminoácido en la parte superior de la hendidura se muestra en azul. Las estructuras de las hendiduras enlazantes explican por qué la tripsina se une a aminoácidos largos cargados positivamente, la quimotripsina se une a aminoácidos planos, no polares, y la elastasa se une solamente a aminoácidos pequeños.

La hendidura en la tripsina es estrecha y tiene en el fondo una serina y un grupo carboxilo de aspartato cargado negativamente. La forma y carga de la hendidura hace que se una a cadenas laterales de aminoácidos, largas y cargadas positivamente (Lys y Arg). Esta es la razón por la que la tripsina hidroliza solamente enlaces peptídicos en el lado C de la arginina y la lisina. La hendidura en la quimotripsina es estrecha y está linealmente formada por aminoácidos no polares. Por esta razón, la quimotripsina rompe cadenas laterales plana y no polares de aminoácidos (Phe, Tyr y Trp).

En la elastasa, dos glicinas de ambos lados de la hendidura de tripsina y quimotripsina, se remplazan por las relativamente esféricas, valina y treonina. Como consecuencia de ello, solamente pueden entrar en la hendidura aminoácidos pequeños. La elastasa hidroliza enlaces peptídicos de aminácidos pequeños (Gly, Ala, Ser y Val).

El mecanismo propuesto para la hidrólisis catalizada por quimotripsina, de un enlace peptídico se muestra a continuación. Obsérvese que consta de dos reacciones de sustitución nucleófila de acilo sucesivas: primero, la dición nucleófila a una amida para formar un intermedio tetraédrico seguida de la eliminación del intermedio tetraédrico; y después una adición nucleófila a un éster para formar un intermedio tetraédrico seguida de la eliminación del intermedio tetraédrico (Sección 11.4). La otra serina proteasa sigue el mismo mecanismo.

MECANISMO PROPUESTO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR SERINA PROTEASA



- Como consecuencia de la unión de una cadena lateral plana y no polar, en la hendidura hidrofóbica, la unión amina que se va a hidrolizar queda muy próxima a la Ser 195. La His 57 es un catalizador básico, lo que aumenta la nucleofilia de la serina que se adiciona al grupo carbonilo. Esta etapa es ayudada por la Asp 102, que utiliza su carga negativa para estabilizar el desarrollo de un carga positiva sobre la His 57 y para colocar el anillo de cinco miembros de forma que su átomo N básico esté próximo al grupo OH de la serina. La estabilización de una carga por una carga opuesta se llama **catálisis electrostática**. La formación del intermedio tetraédrico produce un pequeño cambio de conformación en la proteína. Esto permite que el oxígeno cargado negativamente se coloque en una zona desocupada y ácida del sitio activo conocida como el *agujero del oxianión*. Una vez en el agujero del

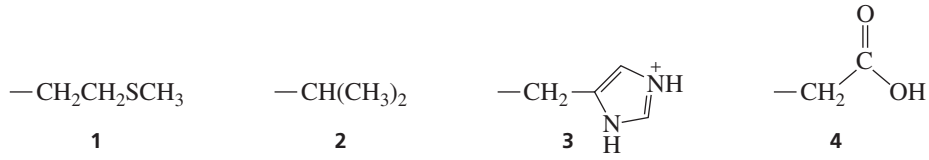
oxianión, el oxígeno cargado negativamente puede formar enlaces de hidrógeno con dos grupos peptídicos: Gly 193 y Ser 195, que estabilizan el intermedio tetraédrico.

- En la etapa siguiente, el intermedio tetraédrico se descompone, eliminando el grupo amino. Este es un grupo muy básico que no puede ser eliminado sin la participación de His 57, un catalizador ácido que aumenta la tendencia del grupo a salir, protonándolo; es decir, haciéndolo una base más débil y mejor grupo saliente. El producto de la segunda etapa es un **intermedio acilo-enzima**, porque el grupo serina de la enzima ha sido acilado, es decir, se ha puesto sobre él un grupo acilo.
- La tercera etapa es como la primera, excepto que el nucleófilo es agua en vez de serina. El agua se adiciona al grupo acilo del intermedio acilo-enzima, con His 57 actuando como un catalizador básico para aumentar la nucleofilia del agua, y Asp 102, de nuevo, para estabilizar la cadena lateral de histidina cargada positivamente.
- En la etapa final, se descompone el intermedio tetraédrico, eliminando serina. En esta etapa, la His 57 es un catalizador ácido que aumenta la propensión a salir de la serina. (Obsérvese que en esta última etapa, el ácido carboxílico producido pierde un protón y la amina producida gana un protón, porque la amina es una base más fuerte que el ion carboxilato).

Obsérvese que las primeras dos etapas son la alcohólisis de una amida y las segundas dos etapas son la hidrólisis de un éster. Cada una de estas dos reacciones en dos etapas requiere seis etapas en la reacción no enzimática (Secciones 11.10 y 11.16). Como resultado de mantener unidos los grupos reactivos y catalíticos, en el lugar que deben estar, pueden suceder varias etapas simultáneamente.

PROBLEMA 3 Resuelto

¿Cuál de las siguientes cadenas laterales de aminoácido puede ayudar en la salida de un grupo saliente?



1 **2** **3** **4**

Solución Las cadenas laterales **1** y **2** no tienen un protón ácido, por lo tanto no pueden ayudar en la salida porque no pueden protonar el grupo saliente. Las cadenas laterales **3** y **4** tienen un protón ácido cada una, por lo que sí pueden ayudar en la salida de un grupo saliente.

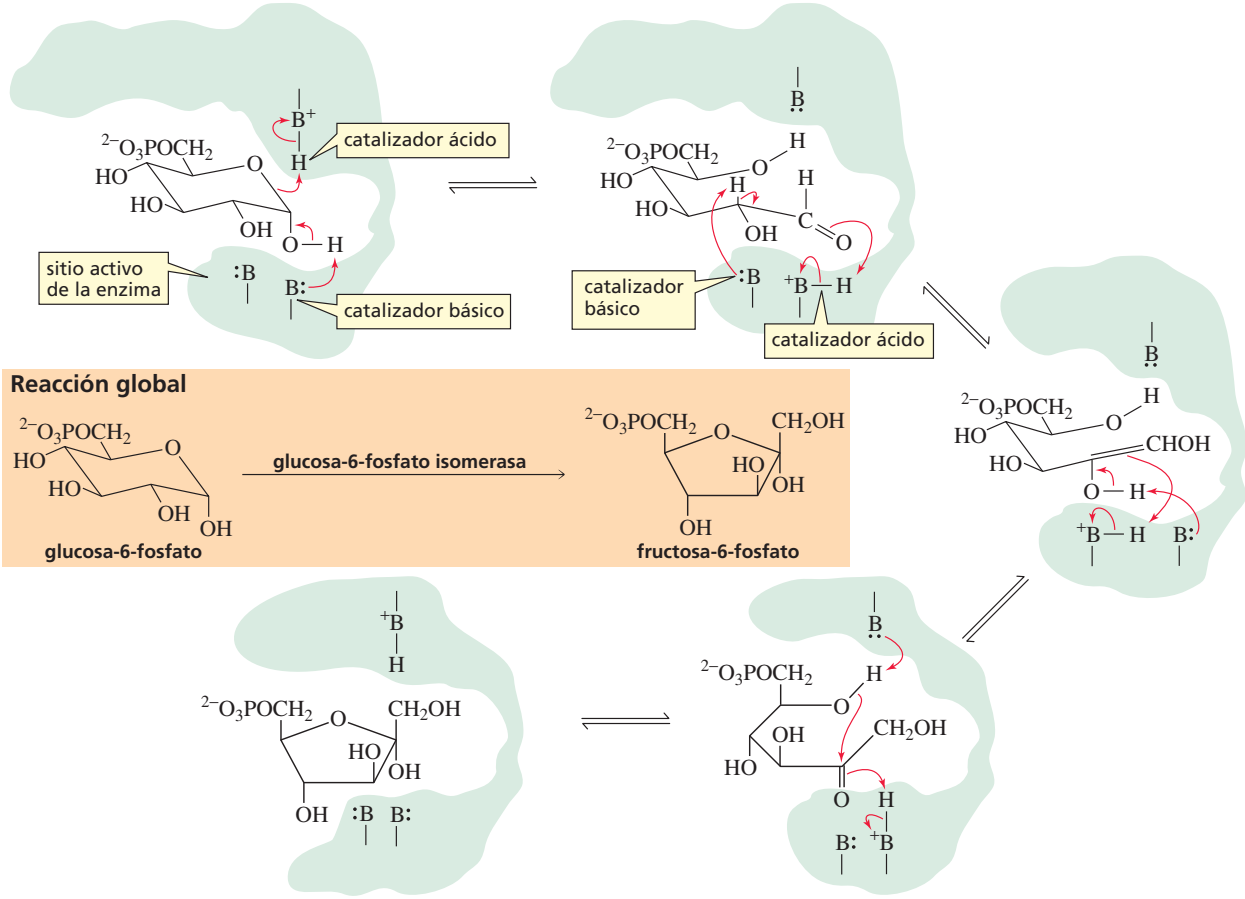
PROBLEMA 4♦

Las cadenas laterales de la arginina y de la lisina se adaptan bien en la hendidura de una tripsina (Figura 18.3). Una de estas cadenas laterales forma un enlace de hidrógeno directo con la serina y uno indirecto (mediante una molécula de agua intermedia) con el aspartato. La otra cadena lateral forma enlaces de hidrógeno directos con ambos: con la serina y con el aspartato. Identifique cada una de ellas.

18.4 UNA REACCIÓN ENZIMÁTICA QUE RECUERDA LA TRANSPOSICIÓN ENODIÓLICA CON CATÁLISIS BÁSICA

Glicólisis es el nombre dado a la serie de reacciones enzimáticas responsables de la conversión de glucosa en dos moléculas de piruvato (Sección 19.5). La segunda reacción de la glicólisis es una reacción de isomerización que convierte la glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato. Hay que recordar que la glucosa es una aldohexosa, mientras que la fructosa es una cetohexosa, por lo que la enzima que cataliza esta reacción (la glucosa-6-fosfato isomerasa) convierte una aldosa en una cetosa. Obsérvese que las etapas 2 y 3 del mecanismo son iguales a las del mecanismo de transposición enediólica, excepto que en la reacción enzimática hay dos etapas donde, en la reacción no enzimática son cuatro etapas (Sección 16.5). Hay menos etapas porque el reactivo y el catalizador están exactamente donde tienen que estar y puede tener lugar una catálisis ácida y otra básica simultáneamente, evitando la formación de relativamente inestables intermedios con carga negativa.

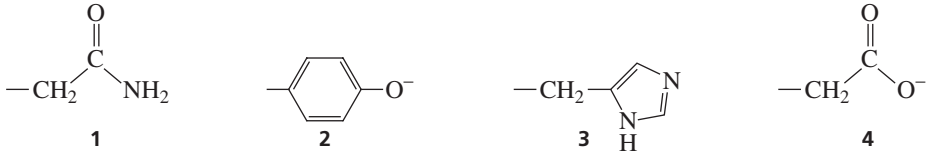
MECANISMO PROPUESTO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR GLUCOSA-6-FOSFATO ISOMERASA



- La primera etapa es la reacción de apertura del anillo en un hemiacetal (Sección 16.6). Un catalizador básico arranca un protón del grupo OH, y un catalizador ácido ayuda en la salida del grupo saliente, protonándolo, es decir, convirtiéndolo en una base más débil y por tanto, mejor grupo saliente.
- En la segunda etapa, un catalizador básico arranca un protón del carbono α del aldehído, y un catalizador ácido protona el oxígeno, formando un enediol. Hay que recordar que el hidrógeno α de un aldehído es relativamente ácido (Sección 13.1).
- En la siguiente etapa, el enediol se convierte en una cetona.
- En la etapa final, la base conjugada del catalizador ácido empleado en la primera etapa, y el ácido conjugado del catalizador básico empleado en la primera etapa, catalizan el cierre del anillo.

PROBLEMA 5♦

¿Cuál de las siguientes cadenas laterales de aminoácido puede ayudar a arrancar un protón del carbono α de un aldehído?



1 **2** **3** **4**

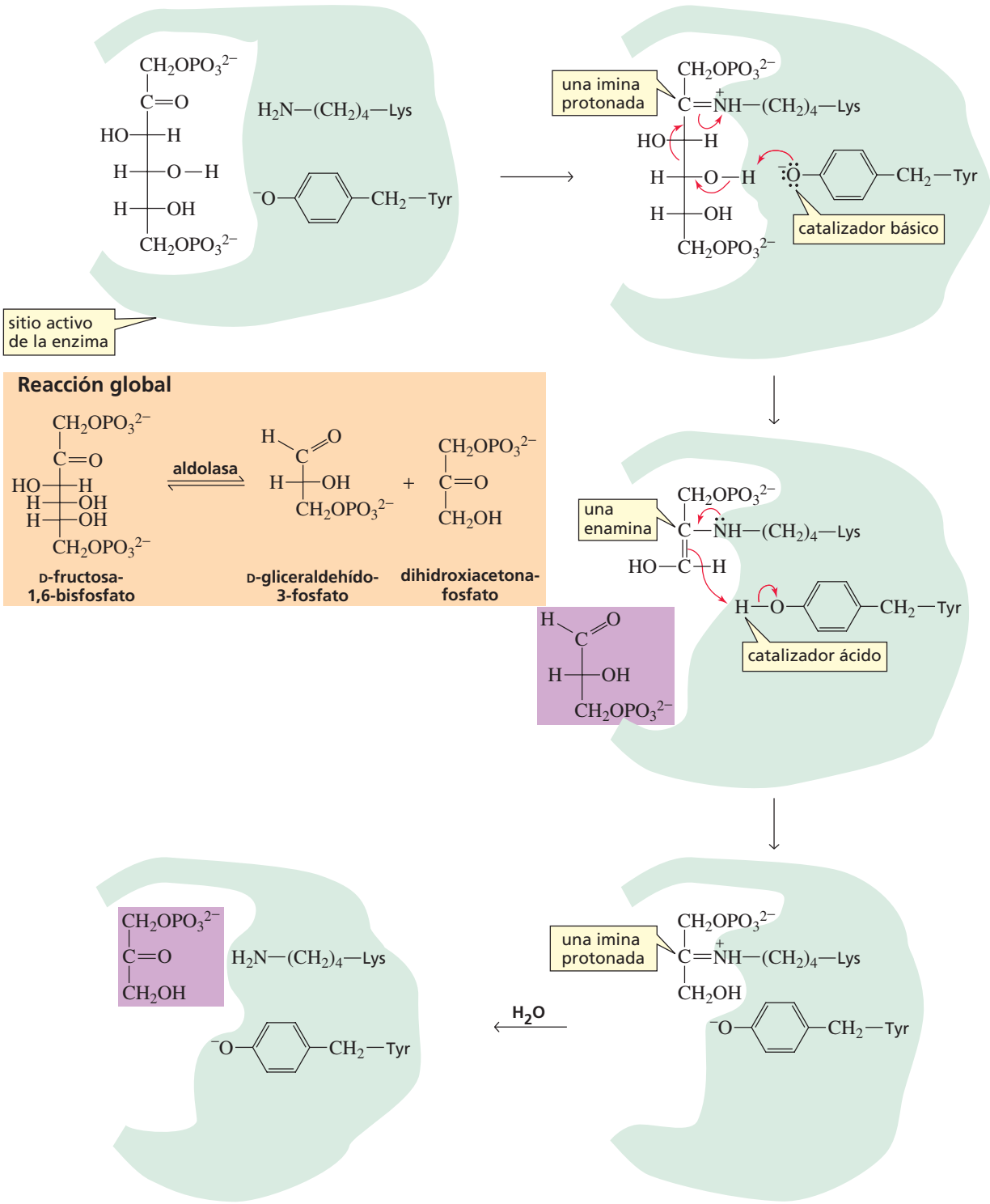
PROBLEMA 6

Cuando la glucosa se isomeriza con catálisis básica, en ausencia de una enzima, se obtiene manosa como uno de los productos de la reacción (Sección 16.5). ¿Por qué no se forma manosa en la reacción enzimática?

18.5 UNA REACCIÓN ENZIMÁTICA QUE RECUERDA LA ADICIÓN ALDÓLICA INVERSA

El sustrato de la primera reacción enzimática de la serie de reacciones conocidas como glucólisis es la D-glucosa (un compuesto de seis carbonos). El producto final de la glucólisis son dos moléculas de piruvato (un compuesto de tres carbonos). Por tanto, en algún

MECANISMO PROPUESTO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR ALDOLASA

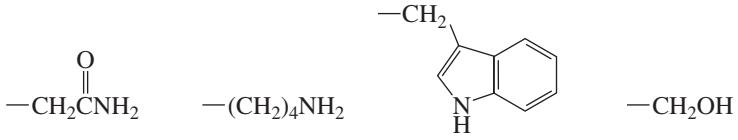


punto de la serie de reacciones enzimáticas, un compuesto de seis carbonos se rompe en dos compuestos de tres carbonos. La enzima aldolasa cataliza esta ruptura. (La aldolasa convierte la *fructosa-1,6-bisfosfato* en *gliceraldehído-3-fosfato* y *dihidroxiacetona fosfato*). La enzima se llama aldolasa porque la reacción que cataliza es una reacción de adición aldólica inversa (Sección 13.5).

- En la primera etapa, la fructosa-1,6-bisfosfato forma una imina protonada con una cadena lateral de lisina en el sitio activo de la enzima (Sección 12.8).
- En la siguiente etapa, se rompe el enlace entre C-3 y C-4 con tirosina, que actúa como un catalizador básico. La molécula de gliceraldehído-3-fosfato (uno de los compuestos de tres átomos de carbono) formada en esta etapa se disocia de la enzima.
- El intermedio se transpone en una imina protonada con una cadena lateral de tirosina, que actúa como un catalizador ácido.
- La hidrólisis de la imina protonada libera la dihidroxiacetona fosfato, el otro producto de tres de carbonos.

PROBLEMA 7♦

¿Cuál de las siguientes cadenas laterales de aminoácido puede formar una imina con un sustrato?



1 **2** **3** **4**

PROBLEMA 8

Dibuje el mecanismo de la ruptura de la fructosa-1,6-bisfosfato catalizada por el ion hidróxido?

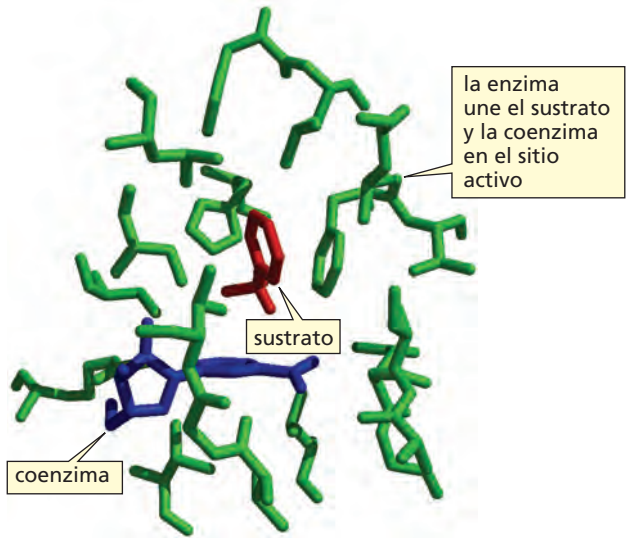
PROBLEMA 9

¿Qué ventajas obtiene la enzima formando una imina?

18.6 VITAMINAS Y COENZIMAS

Muchas enzimas no pueden catalizar una reacción sin la ayuda de una **coenzima**. Las coenzimas son derivados de compuestos orgánicos comúnmente llamadas *vitaminas*. Una **vitamina** es una sustancia necesaria en pequeñas cantidades para el normal funcionamiento normal del cuerpo, pero que el cuerpo no puede sintetizar. La primera sustancia reconocida como necesaria en la dieta fue una amina (vitamina B_1), lo que hizo creer a los científicos que todos estos compuestos serían aminas. Por ello, se las llamó vitaminas («aminas para la vida»). La Tabla 18.2 enumera las vitaminas y su forma como coenzima químicamente activa.

Se ha visto que los ácidos, bases y nucleófilos que catalizan las reacciones orgánicas en el laboratorio son similares a las cadenas laterales que usan las enzimas para catalizar las reacciones orgánicas que ocurren en las células (Secciones 18.2-18.5). A continuación se verá que las coenzimas juegan varios papeles que las cadenas laterales de los aminoácidos no pueden jugar. Unas son agentes oxidantes, otras son agentes reductores, algunas ayudan a deslocalizar electrones, otras activan grupos para posteriores reacciones y otras proporcionan buenos nucleófilos o bases fuertes necesarias para una determinada reacción.



Dado que sería muy ineficaz para el cuerpo usar un compuesto solo una vez y desecharlo, las coenzimas se reciclan. Por tanto, se verá que una coenzima que ha sido alterada durante una reacción, a continuación se reconvierte a su forma original.

Inicialmente, las vitaminas se clasificaban según su solubilidad: vitaminas solubles en agua y vitaminas insolubles en agua (Tabla 18.2).

Tabla 18.2 Las vitaminas, las coenzimas de las que son precursoras, y la actividad química de las coenzimas

Vitamina	Coenzima	Reacción que cataliza	Enfermedad por deficiencia
Solubles en agua			
Niacina (vitamina B_3)	NAD^+, $NADP^+$ NADH, NADPH	Oxidación Reducción	Pelagra
Riboflamina (vitamina B_2)	FAD $FADH_2$	Oxidación Reducción	Inflamación de la piel
Tiamina (vitamina B_1)	Pirofosfato de tiamina (TPP)	Trasferencia del grupo acilo	Beriberi
Ácido lipoico (lipoato)	Lipoato Dihidrolipoato	Oxidación Reducción	—
Ácido pantoténico (vitamina B_5)	Coenzima A (CoASH)	Trasferencia del grupo acilo	—
Biotina (vitamina H o vitamina B_7)	Biotina	Carboxilación	—
Piridoxina (vitamina B_6)	Fosfato de piridoxal (PLP)	Descarboxilación Transaminación Racemización y otras reacciones de aminoácidos	Anemia
Vitamina B_{12}	Coenzima B_{12}	Isomerización	Anemia perniciosa
Ácido fólico	Tetrahidrofolato (THF)	Transferencia de un carbono	Anemia megaloblástica
Ácido ascórbico (vitamina C)	—	—	Escorbuto
Insolubles en agua			
Vitamina A	—	—	—
Vitamina D	—	—	Raquitismo
Vitamina E	—	—	—
Vitamina K	Vitamina K H_2	Carboxilación	—

La vitamina K es la única *vitamina insoluble en agua* que es precursora de una coenzima. La vitamina A es necesaria para una buena visión, la vitamina D regula el metabolismo del calcio y del fosfato y la vitamina E es un antioxidante. Estas vitaminas no se discuten en este capítulo porque no actúan como coenzimas. (Las vitaminas A y E se discutieron en las Secciones 4.1 y 14.7).

Todas las *vitaminas solubles en agua* excepto la vitamina C son precursoras de coenzimas. A pesar de su nombre, la vitamina C no es una verdadera vitamina porque se necesitan cantidades bastante grandes y casi todos los mamíferos son capaces de sintetizarla (Sección 16.6). Los primates y los cerdos de guinea no la sintetizan, por lo que deben incluirla en su dieta. Se ha visto que las vitaminas C y E son inhibidoras de radicales, es decir, antioxidantes: la vitamina C atrapa los radicales que se forman en medio acuoso y la vitamina E atrapa los radicales que se forman en medios no polares (Sección 14.7).

Es difícil una sobredosis de vitaminas solubles en agua porque el cuerpo puede eliminar cualquier exceso. Pero sí puede haber sobredosis de vitaminas no solubles en agua porque no son fácilmente eliminadas por el cuerpo y se acumulan en las membranas celulares y otros componentes no polares del cuerpo. Por ejemplo, el exceso de vitamina

D produce calcificación de los tejidos blandos. Los riñones son particularmente susceptibles a la calcificación, lo que eventualmente puede producir un fallo renal. La vitamina D se forma en la piel como resultado de una reacción fotoquímica producida por la radiación ultravioleta del sol. Debido al uso generalizado de protectores solares, muchos niños están teniendo deficiencia de vitamina D.

Vitamina B_1

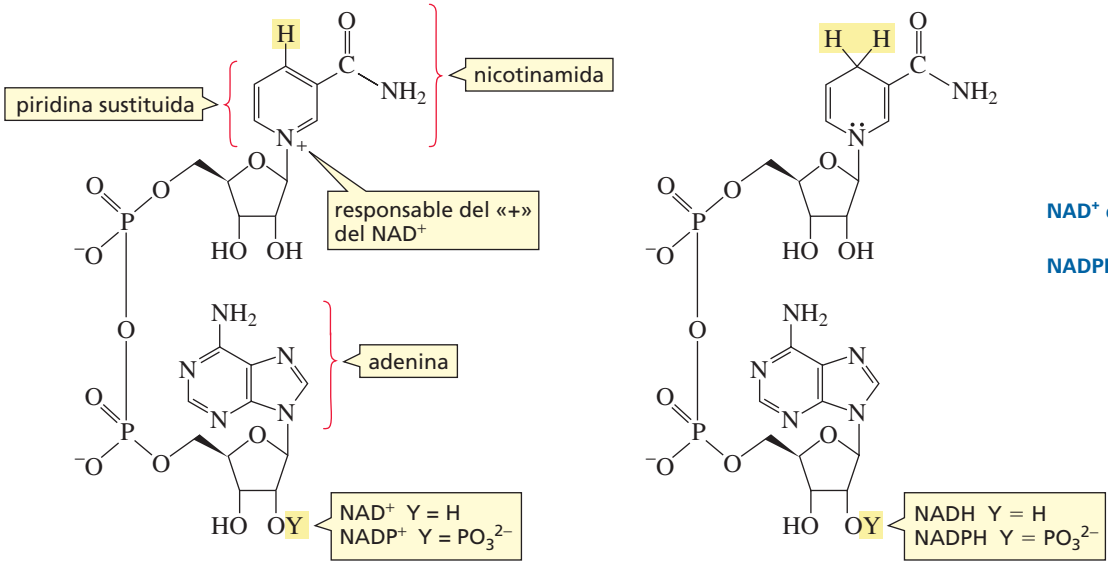
Christiaan Eijkman (1858-1930) era miembro del equipo médico enviado a las Indias Orientales para estudiar un brote de beriberi en 1886. En aquel tiempo se pensaba que todas las enfermedades eran causadas por microorganismos. Como el microorganismo del beriberi no pudo encontrarse, el equipo médico abandonó las Indias Orientales pero Eijkman se quedó como director de un nuevo laboratorio bacteriológico. En 1896, Eijkman descubrió accidentalmente la causa de la enfermedad cuando observó que los pollos del laboratorio habían desarrollado los síntomas característicos del beriberi. Se dio cuenta que los síntomas habían aparecido cuando una gallina empezó a cebar los pollitos con el arroz blanco que el hospital utilizaba para los pacientes; los síntomas desaparecieron cuando un mero cocinero volvió a darles arroz moreno. Más tarde se comprobó que la tiamina (vitamina B_1) que se encuentra en la cáscara del arroz, se elimina para obtener el arroz blanco.

18.7 NIACINA: LA VITAMINA NECESARIA PARA MUCHAS REACCIONES REDOX

Una enzima que cataliza una reacción de oxidación, o de reducción, requiere una coenzima porque ninguna de las cadenas laterales de los aminoácidos son agentes oxidantes o reductores. La coenzima sirve como agente oxidante o reductor. El papel de la enzima es mantener al sustrato y a la coenzima juntos de forma que pueda tener lugar la reacción de oxidación o de reducción.

Las coenzimas nucleótidos de piridina

La coenzima más utilizada por las enzimas para catalizar una reacción de oxidación es el **dinucleótido de adenina nicotinamida** (**NAD^+**). La coenzima más utilizada para catalizar una reacción de reducción es el **dinucleótido de adenina nicotinamida fosforilado** (**NADPH**).



NAD^+ es un agente oxidante.

NADPH es un agente reductor.

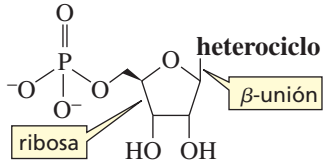
piridina

Cuando el NAD^+ oxida un sustrato, la coenzima se reduce a NADH. Cuando el NADPH reduce un sustrato, se oxida a $NADP^+$. Las enzimas que catalizan reacciones de oxidación, se unen al NAD^+ mejor que al NADH. Una vez completada la reacción de oxidación, el relativamente débil enlace con el NADH se disocia de la enzima. Análogamente, las enzimas que catalizan reacciones de reducción, se unen al NADPH mejor que al $NADP^+$. Una vez completada la reacción de reducción, el relativamente débil enlace con el $NADP^+$ se disocia de la enzima. Como las dos coenzimas tienen un anillo de piridina, se les denomina **coenzimas nucleótido piridinas**.

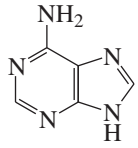
$$\text{sustrato}_{\text{reducido}} + NAD^+ \xrightleftharpoons{\text{enzima}} \text{sustrato}_{\text{oxidado}} + NADH + H^+$$

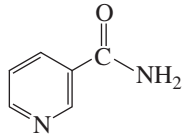
$$\text{sustrato}_{\text{oxidado}} + NADPH + H^+ \xrightleftharpoons{\text{enzima}} \text{sustrabo}_{\text{reducido}} + NADP^+$$

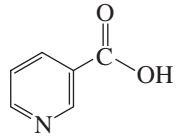
El NAD^+ se compone de dos nucleótidos unidos a través de sus grupos fosfato. Un **nucleótido** es un compuesto heterocíclico unido mediante un enlace β al carbono C-1 de una ribosa fosforilada (Sección 21.1) Un compuesto heterocíclico tiene uno o más anillos de átomos que no son carbonos.



un nucleótido


adenina


niacinamida
nicotinamida


niacina
ácido nicotínico
vitamina B_3

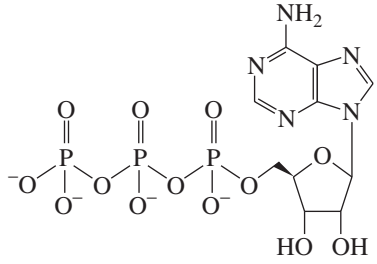
El compuesto heterocíclico de uno de los nucleótidos de NAD^+ es nicotinamida, y el componente heterocíclico del otro es adenina. Esto da el nombre a la enzima: **d**inucleótido de **a**denina y **n**icotinamida (NAD, por sus siglas en inglés). La carga positiva de la abreviatura NAD^+ indica la carga positiva del N del anillo de piridina. El $NADP^+$ difiere del NAD^+ solamente en el fosfato unido al grupo 2′-OH de la ribosa del nucleótido adenida, de ahí que, se añada una «P» al nombre.

Deficiencia de niacina

La deficiencia de niacina produce pelagra, enfermedad que empieza como una dermatitis y finalmente puede causar demencia y muerte. En 1927 se registraron mas de 120.000 casos de pelagra en los EE. UU. principalmente entre la gente más pobre con dieta poco variada. Un conocido factor debe estar presente en la preparación de la vitamina B_3 para prevenir la pelagra, pero hasta 1937 no se identificó como ácido nicotínico. Las deficiencias leves ralentizan el metabolismo, siendo un potencial factor de obesidad.

Cuando las compañias panificadoras comenzaron a incluir ácido nicotínico en el pan, insistieron en cambiarle el nombre por niacina, porque ácido nicotínico sonaba como nicotina y no querían que su pan enriquecido se relacionase con una sustancia peligrosa.

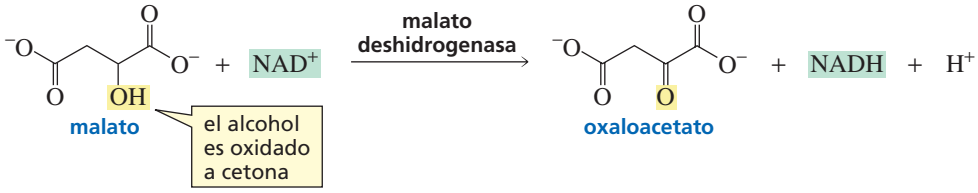
El ATP suministra el nucleótido adenina a las coenzimas. La niacina (vitamina B_3) es la parte de la coenzima que el cuerpo no puede sintetizar y debe ser incluida en la dieta. (Los humanos pueden sintetizar una pequeña cantidad de vitamina B_3 a partir del aminoácido triptófano pero no la suficiente para cubrir las necesidades del cuerpo.



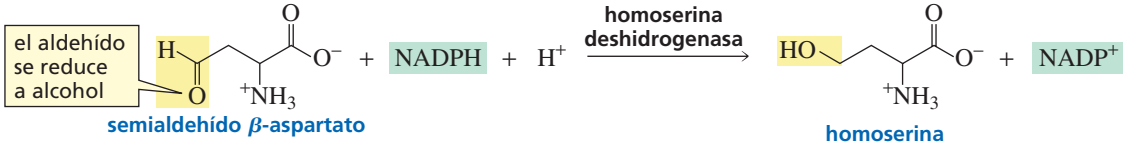
trifosfato de adenosina
ATP

El NAD^+ y NADH se suelen usar como coenzimas en **reacciones catabólicas**, es decir, reacciones biológicas que rompen biomoléculas complejas para suministrar energía a la célula. El $NADP^+$ y NADPH se suelen usar como coenzimas en **reacciones anabólicas**, es decir, reacciones biológicas que sintetizan biomoléculas complejas (Sección 19.0).

La malato deshidrogenasa es la enzima que cataliza la oxidación de un *grupo alcohol secundario* de malato a una cetona (Sección 9.5) en el ciclo del ácido cítrico, una ruta catabólica. El agente oxidante en esta reacción es el NAD^+. La mayor parte de las enzimas que catalizan reacciones de oxidación se llaman *deshidrogenasas*, en otras palabras, que eliminan hidrógeno.



El semialdehído β-aspartato se reduce a homoserina en una ruta anabólica. El agente reductor es el NADPH.



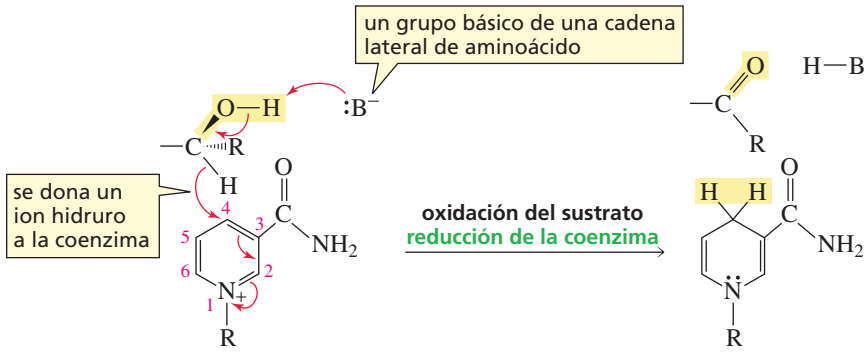
La diferenciación entre las coenzimas usadas en el catabolismo y las usadas en el anabolismo, es la gran especificidad que cada enzima de las que catilizan reacciones de oxidación-reduccción tiene por una determinada coenzima. Por ejemplo, una enzima que catalice una reacción de oxidación puede distinguir fácilmente entre NAD^+ y $NADP^+$.

Las concentraciones relativas de las coenzimas en la célula también facilitan la unión con la coenzima adecuada. Por ejemplo, las reaccciones catabólicas son mayoritariamente reacciones de oxidación, y las reacciones anabólicas suelen ser de reducción. La célula mantiene su relación $[NAD^+]/[NADH]$ próxima a 1.000 y la relación $[NADP^+]/[NADPH]$ alrededor de 0,01. Por tanto, el NAD^+ es la coenzima oxidante más abundante en la célula y el NADPH es la coenzima reductora más abundante.

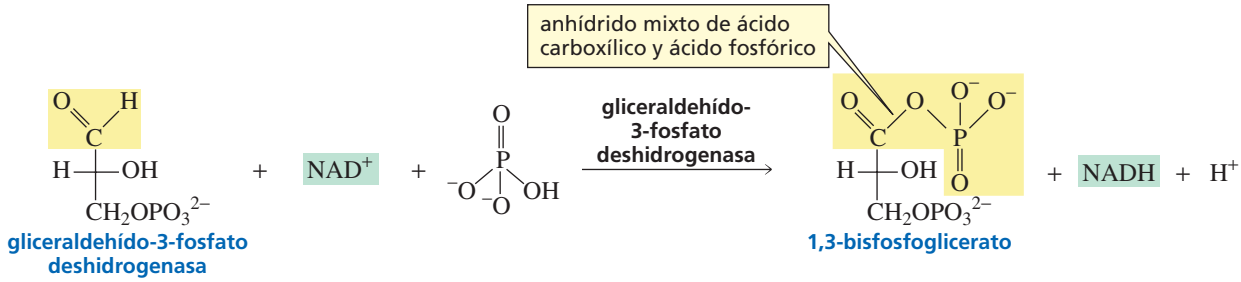
Oxidación de un sustrato con NAD^+

Toda la química de las coenzimas nucleótido piridinas tiene lugar en la posición 4 del anillo de piridina. El resto de la molécula sirve para reconocer y enlazarse al sitio activo de la enzima.

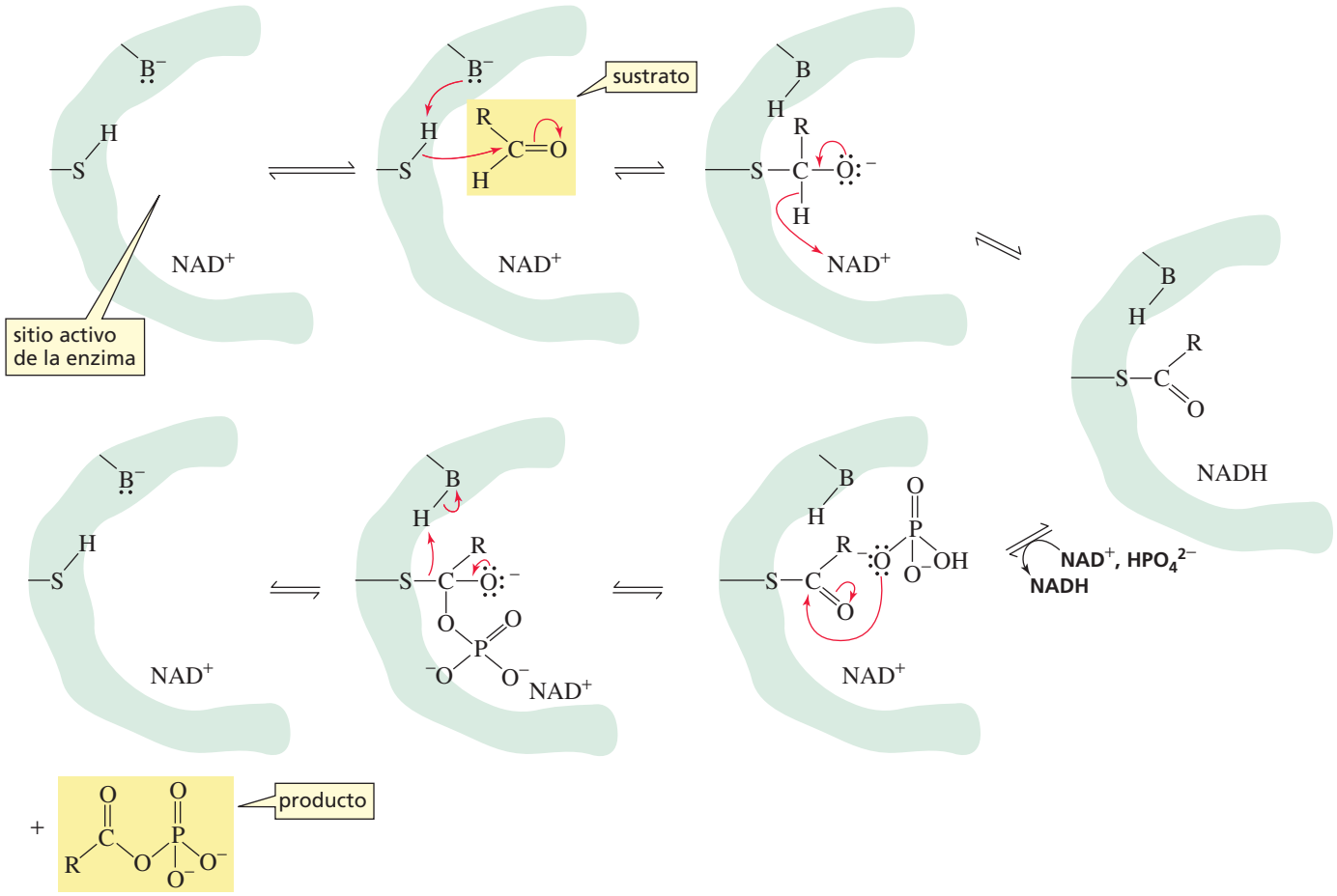
Un sustrato que ha sido *oxidado* dona un ion hidruro (H^-) a la posición 4 del anillo de piridina. En la siguiente reacción, un alcohol secundario es oxidado a una cetona. Una cadena lateral básica de un aminoácido de la enzima puede ayudar arrancando un protón del átomo de oxígeno del sustrato. (En el mecanismo que se muestra en este capítulo, HB y $:B^-$ representan cadenas laterales de aminoácidos del sitio activo de la enzima que, respectivamente, pueden aportar o eliminar un protón).



La gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa es otra enzima que usa NAD^+ para oxidar un sustrato. La enzima cataliza la oxidación del grupo aldehído del gliceraldehído-3-fosfato a un anhídrido mixto de ácido carboxílico y ácido fosfórico.



MECANISMO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR GLICERALDEHÍDO-3-FOSFATO DESHIDROGENASA (GAPDH)

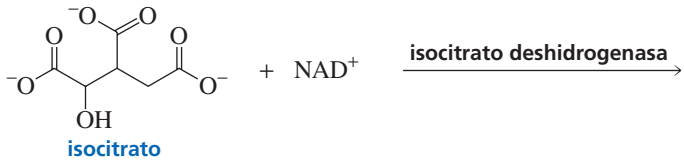


- La enzima se une al sustrato (gliceraldehído-3-fosfato) en el sitio activo.
- Un grupo SH (nucleófilo) de una cadena lateral de cisteina se adiciona al carbono carbonilo del gliceraldehído-3-fosfato para formar un intermedio tetraédrico. Una cadena lateral básica de la enzima aumenta la nucleofilia de la cisteina eliminando un protón.
- El intermedio tetraédrico elimina un ion hidruro, transfiriéndolo a la posición 4 del anillo de piridina del NAD^+ que está unido a la enzima en el sitio contiguo, formándose NADH.
- El NADH se disocia de la enzima y la enzima se une a un nuevo NAD^+. (La oxidación del NADH a NAD^+ se explica en la Sección 19.6).
- El fosfato se adiciona al tioéster formando un intermedio tetraédrico que elimina el ion tiolato para formar un producto que es un anhídrido mixto. La salida del ion tiolato se favorece por protonación, que lo hace una base más débil, y por tanto, un mejor grupo saliente.

Obsérvese que al final de la reacción, la enzima está en la misma posición que estaba al comienzo de la reacción, por lo que otra molécula de gliceraldehído-3-fosfato puede ser convertida en 1,3-fosfoglicerato.

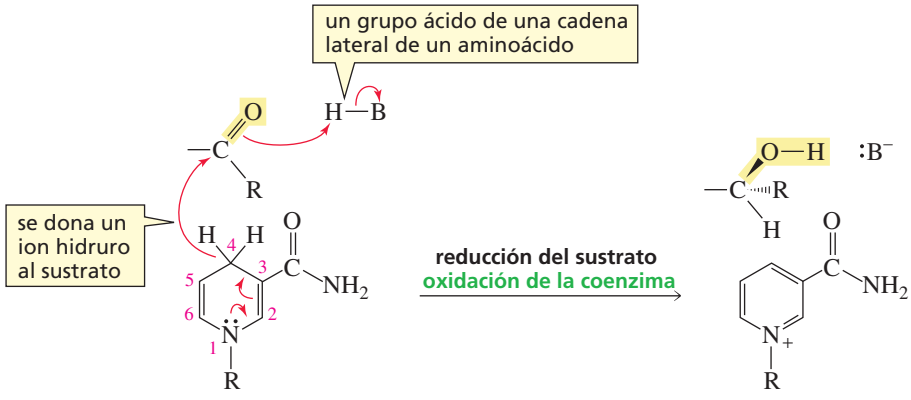
PROBLEMA 10♦

¿Cuál es el producto de la siguiente reacción?



Reducción de un sustrato con NADPH

El mecanismo de reducción por NADPH es el inverso al mecanismo de oxidación por NAD^+. Cuando un sustrato ha sido *reducido,* el anillo de dihidropiridina dona un ion hidruro de su posición 4 al sustrato. Una cadena lateral ácida de un aminoácido de la enzima puede ayudar protonando el sustrato.



Como el NADPH reduce compuestos donando un ion hidruro, se le puede considerar como el equivalente biológico del $NaBH_4$ o del $LiAlH_4$, los donantes de hidruros usados como agentes reductores en reacciones no biológicas (Sección 12.7).

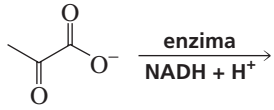
¿Por qué las estructuras biológicas de los reactivos oxidante y reductores son tan complicadas? El NADP es ciertamente una molécula más complicada que el $NaBH_4$, aunque ambos reducen compuestos donando un ion hidruro. La mayor parte de la complejidad estructural de la coenzima es para el **reconocimiento molecular**, es decir, para que la coenzima sea reconocida y unida a la enzima. A medida que se vayan viendo estructuras de coenzimas

en este capítulo, no se deje intimidar por su complejidad. Obsérvese que solo una pequeña parte de la coenzima está realmente dedicada a la reacción química.

Otra razón para la diferencia de complejidad es que los reactivos utilizados en las células deben de ser altamente selectivos, y menos reactivos que los reactivos del laboratorio. Por ejemplo, un agente reductor biológico no puede reducir cualquier compuesto reducible con el que entre en contacto. Las reacciones biológicas tienen que ser muy cuidadosamente controladas. Por ello, las coenzimas son relativamente poco reactivas, comparadas con los reactivos no biológicos: la reacción entre el sustrato y la coenzima no ocurre jamás, o se produce muy lentamente sin la enzima. Por ejemplo, el NADPH no reducirá un aldehído o una cetona sin la presencia de la enzima. El $NaBH_4$ o el $LiAlH_4$, son los donantes de hidruro más reactivos, de hecho, son demasiado reactivos para poder existir en disolución acuosa en la célula. De la misma forma, el NAD^+ es un agente oxidante mucho menos reactivo que los oxidantes comunes en el laboratorio; el NAD^+ oxidará un alcohol solamente en presencia de la enzima.

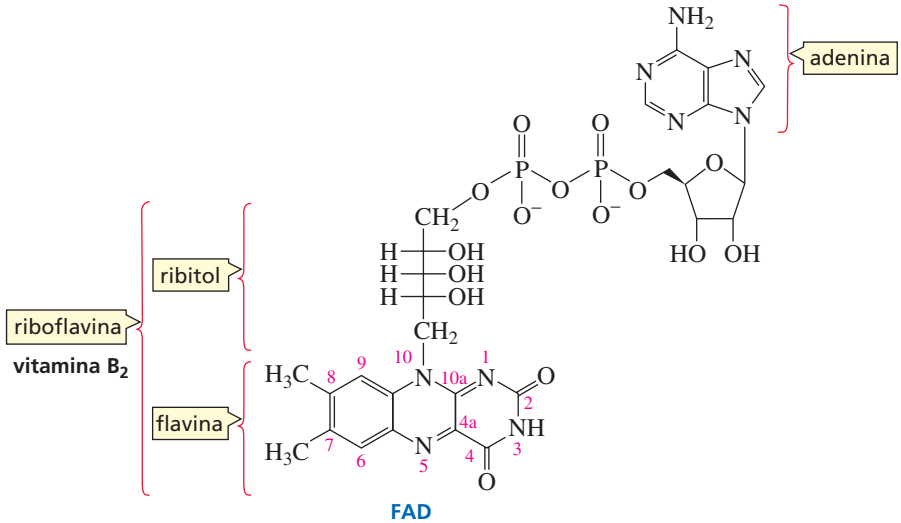
PROBLEMA 11♦

¿Cuál es el producto de la siguiente reacción?



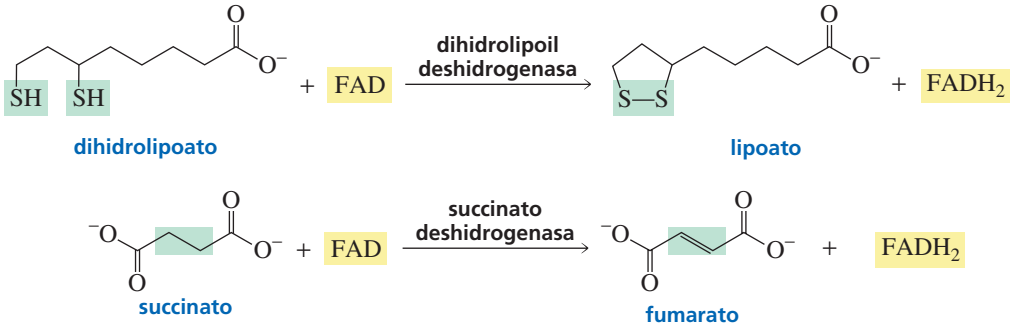
18.8 RIBOFLAVINA: OTRA VITAMINA QUE SE USA PARA REACCIONES REDOX

El **dinucleótido de adenina y flavina** (**FAD**), como el NAD^+, es una coenzima que se usa para oxidar un sustrato. Como su nombre indica, el FAD es un dinucleótido en el que uno de los componentes heterocíclicos es adenina y el otro es flavina. Obsérvese que en lugar de ribosa, el FAD tiene una ribosa reducida (un grupo ribitol). La flavina más el ribitol forman la vitamina conocida como *riboflavina* o vitamina B_2. La flavina es un componente amarillo brillante; «*flavus*» es amarillo en latín. La deficiencia de vitamina B_2 produce inflamación de la piel.



Una *flavoproteína* es una enzima que contiene FAD. En la mayor parte de las flavoproteínas, el enlace de FAD es muy fuerte. Este enlace permite a la enzima controlar el potencial de oxidación de la coenzima. (Cuanto más positivo es el potencial de oxidación, más fuerte es el agente oxidante). Por consiguiente, algunas flavoproteínas son mejores agentes oxidantes que otras.

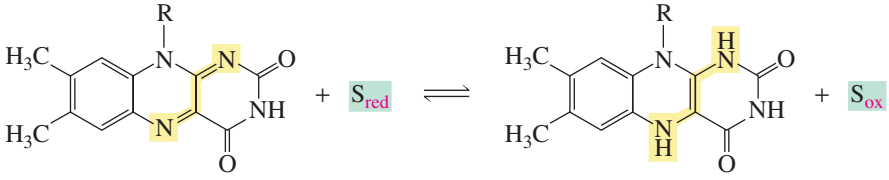
¿Cómo saber que enzimas utilizan FAD, y cuáles utilizan NAD^+ como coenzima oxidante? Una simple indicación es que NAD^+ es la coenzima utilizada en las reacciones de oxidación enzimática de compuestos carbonilos, mientras que FAD es la coenzima utilizada en otros tipos de reacciones. Por ejemplo, en las siguientes reacciones, FAD oxida un ditiol a disulfuro y un grupo alquilo saturado a un alqueno.



dihidrolipoato — lipoato

succinato — fumarato

Cuando el FAD oxida un sustrato, la coenzima se reduce a $FADH_2$. El $FADH_2$, como el NADPH, es un agente reductor. Toda la química de oxidación-reducción tiene lugar en el anillo flavina.



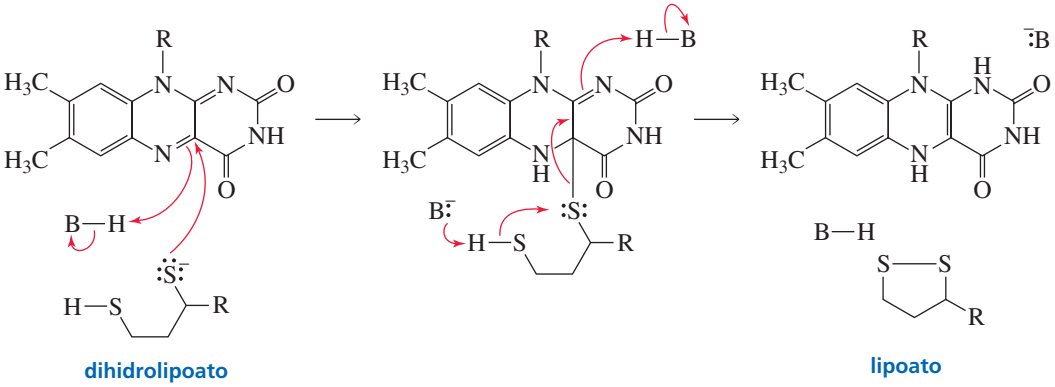
FAD — $FADH_2$

FAD es un agente oxidante.

$FADH_2$ es un agente reductor.

El mecanismo propuesto para la oxidación catalizada por FAD del dihidrolipoato a lipoato se muestra a continuación.

MECANISMO PROPUESTO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR DIHIDROLIPOIL DESHIDROGENASA



dihidrolipoato — lipoato

- El ion tiolato se adiciona a la posición 4a del anillo flavina. Esta es una reacción con catálisis ácida: una cadena lateral de un aminoácido próximo al nitrógeno N-5 le dona un protón.
- Un segundo ion tiolato ataca el azufre que está unido covalentemente a la coenzima, formando el producto oxidado y $FADH_2$. Esta es una reacción con catálisis básica: una base arranca un protón al azufre para hacerlo mejor nucleófilo.

PROBLEMA 12♦

¿Cuántos dobles enlaces conjugados hay en

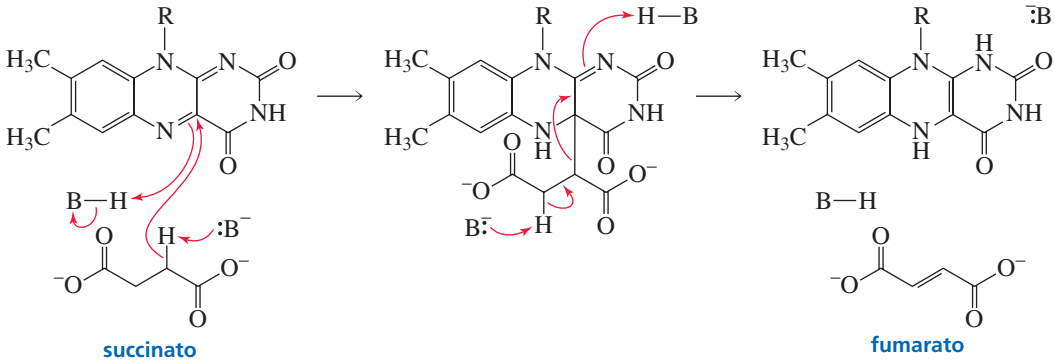
a. FAD? **b**. $FADH_2$

PROBLEMA 13♦

En lugar de adicionarse a la posición 4a y protonar N-5, el ion tiolato podría haberse adicionado a la posición 10a y protonar N-1. ¿Por qué está favorecida la posición 4a? (Ayuda: ¿qué nitrógeno es la base más fuerte?)

El mecanismo propuesto para la oxidación del succinato a fumarato, catalizada por FAD, es similar al mecanismo ya visto, para la oxidación del dihidrolipoato a lipoato catalizada por FAD.

MECANISMO PROPUESTO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR SUCCINATO DESHIDROGENASA



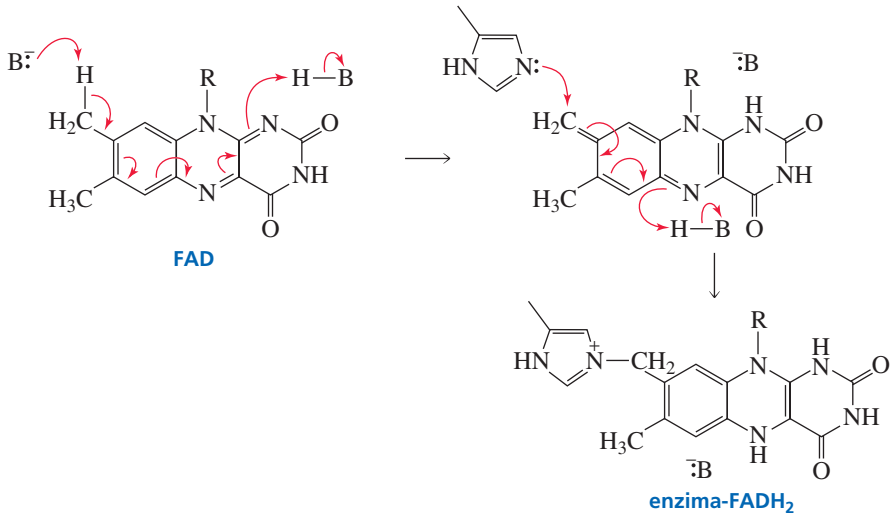
- Una base arranca un protón al carbono α, creando un nucleófilo que se adiciona a la posición 4a del anillo flavina. Simultáneamente se dona un protón al nitrógeno N-5.
- Una base arranca un protón de otro carbono α, formando el producto oxidado y $FADH_2$.

El NAD^+ solo está débilmente unido a su enzima, y después de haberse reducido a NADH, se disocia de ella. Por el contrario, el FAD está fuertemente unido a su enzima, (**E** = enzima; **S** = sustrato). Si se mantiene unido a su enzima después de haberse reducido a FADH, no se podrá reoxidar a FAD cuando la enzima esté preparada para iniciar otro ciclo de catálisis. El agente oxidante utilizado para esta reacción es NAD^+ u O_2. Por tanto, una enzima que utilice una coenzima oxidante distinta de NAD^+, también necesita NAD^+ para oxidar la coenzima reducida.

PROBLEMA 14 Resuelto

En la succinato deshidrogenasa, el FAD está unido covalentemente a la enzima como resultado del protón arrancado por una base en el grupo metilo C-8 y por la donación de un protón al N-1. Así, una cadena lateral de histidina de la enzima adiciona al carbono metileno C-8 al mismo tiempo que se adiciona un protón al N-5. Dibuje el mecanismo de estas dos etapas que den como resultado una enzima unida a $FADH_2$.

Solución



Obsérvese que el FAD se reduce a FADH durante el proceso de unión a la enzima. Después es reoxidado a FAD por el NAD^+. Una vez que la coenzima está covalentemente unida a la enzima, ya no se separa de ella.

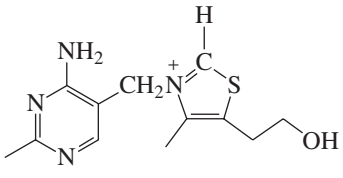
PROBLEMA 15

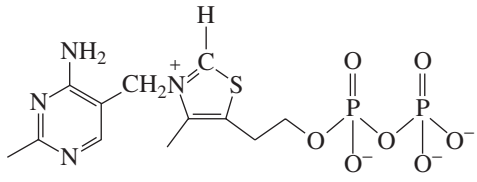
Explique por qué los hidrógenos del grupo metilo C-8 son más ácidos que los del grupo metilo C-7.

18.9 VITAMINA B_1: LA VITAMINA NECESARIA PARA TRASFERIR UN GRUPO ACILO

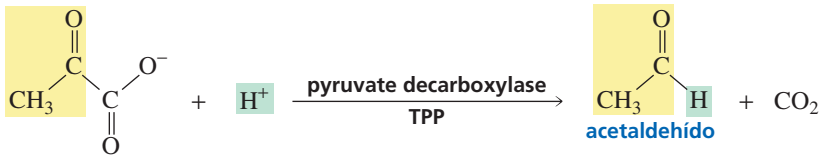
La tiamina fue la primera de las vitaminas del grupo B que pudo ser identificada, y por eso se le llama B_1. La ausencia de tiamina en la dieta produce una enfermedad llamada beriberi, que daña el corazón, desajusta los reflejos nerviosos y en casos extremos produce parálisis.

La vitamina B_1 se usa para formar la coenzima **pirofosfato de tiamina** (**TPP**). La TPP es la coenzima necesaria para las enzimas que catalizan la transferencia de un grupo acilo de un grupo a otro.





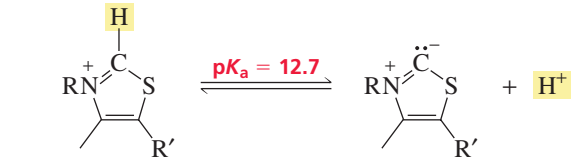
La piruvato descarboxilasa es una enzima que requiere pirofosfato de tiamina. Esta enzima cataliza la descarboxilación del piruvato y transfiere el grupo acilo remanente a un protón, originando la formación de acetaldehído. Una *descarboxilasa* es una enzima que cataliza la eliminación de CO_2 del sustrato.



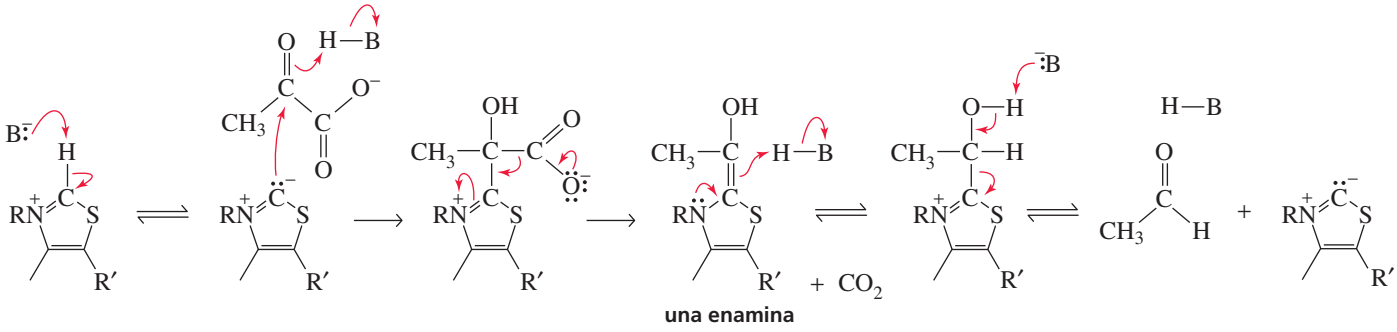
El pirofosfato de tiamina (TPP) es requerido por las enzimas que catalizan la transferencia de un grupo acilo de un grupo a otro.

Puede parecer extraño que un α-ceto ácido como el piruvirato pueda ser descarboxilado, porque los electrones que quedan después de eliminado el CO_2, no pueden ser deslocalizados sobre el oxígeno carbonilo. Se verá más adelante que el anillo de la tiazolio de la coenzima proporciona el lugar en el que los electrones pueden deslocalizarse.

El enlace de hidrógeno del carbono imina del TPP es relativamente ácido ($pK_a = 12{,}7$) comparado con el hidrógeno unido a otro carbono sp^2, porque el iluro de TPP formado cuando se arranca el protón, se estabiliza gracias a la carga positiva del N contiguo. El iluro de TPP es un buen nucleófilo.



MECANISMO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR PIRUVATO DESCARBOXILASA

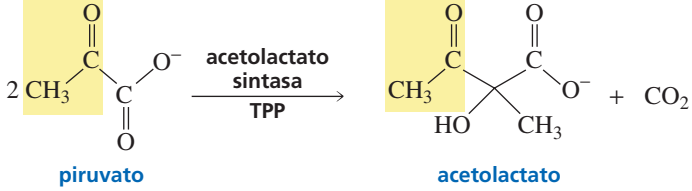


- Una vez arrancado el protón, el iluro de TPP se adiciona al carbono carbonilo del α-ceto ácido. Una cadena lateral ácida de la enzima aumenta la electrofilia del carbono carbonilo.
- El intermedio tetraédrico formado puede fácilmente proceder a la descarboxilación, porque los electrones que quedan en la molécula cuando se elimina el CO_2, pueden ser deslocalizados sobre el nitrógeno cargado positivamente. El producto descarboxilado es una enamina. (Una enamina es una amina terciaria que tiene su átomo de nitrógeno unido a un carbono sp^2).
- La protonación sobre el carbono de la enamina y la subsiguiente reacción de eliminación con catálisis básica, forma acetaldehído y regenera el iluro de TPP.

Un lugar donde pueden deslocalizarse los electrones se llama **sumidero de electrones**. El nitrógeno cargado positivamente del TPP es un sumidero de electrones más efectivo que el grupo β-ceto de un β-ceto ácido, un tipo de compuestos que son bastante fáciles de descarboxilar (Sección 13.9).

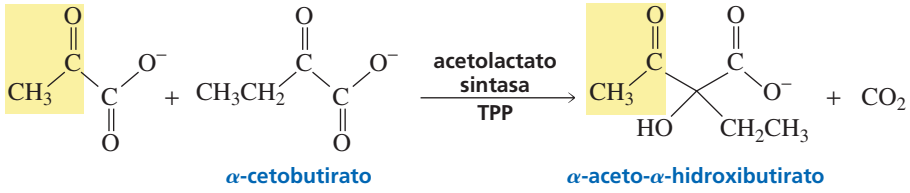
PROBLEMA 16

La acetolactato sintasa es otra enzima que requiere TPP. También cataliza la descarboxilación del piruvato, pero transfiere el grupo acilo a otra molécula de piruvato, formando acetolactato. Esta es la primera etapa en la síntesis de los aminoácidos valina y leucina. Proponga un mecanismo para esta reacción.

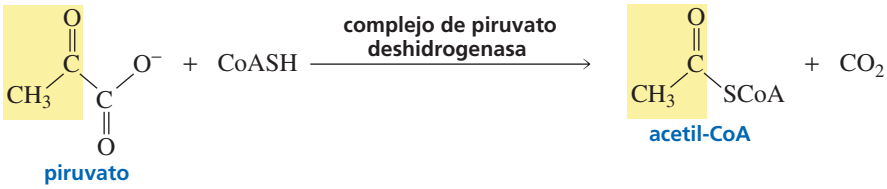


PROBLEMA 17

La acetolactato sintasa también puede transferir el grupo acilo del piruvato al α-cetobutirato. Esta es la primera etapa en la síntesis del aminoácido isoleucina. Proponga un mecanismo para esta reacción.

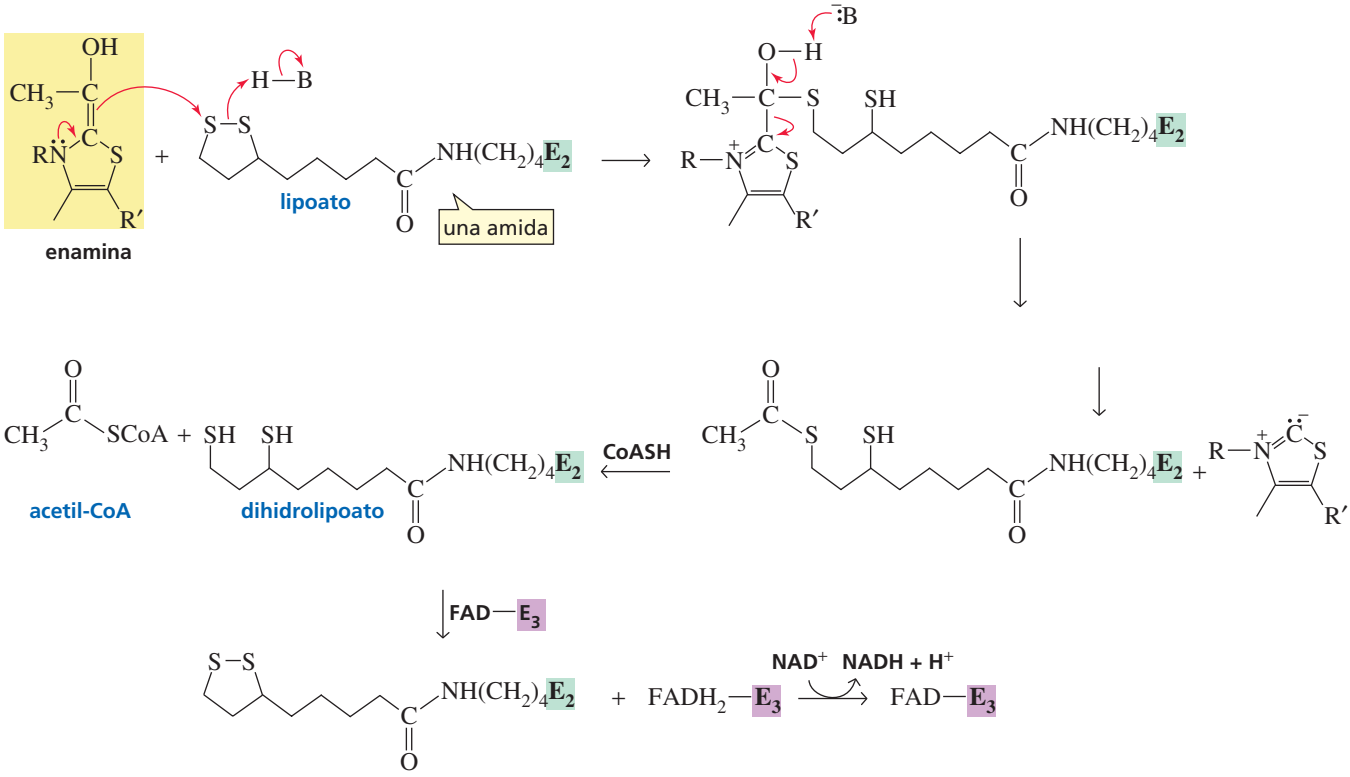


En el Capítulo 19 se verá que el producto final del metabolismo de los carbohidratos es piruvato. Para que el piruvato pueda ser metabolizado es preciso convertirlo en acetil-CoA. El *complejo de piruvato deshidrogenasa* es un grupo de tres enzimas responsables de la transferencia del grupo acilo del piruvato al CoASH para formar un acetil-CoA.



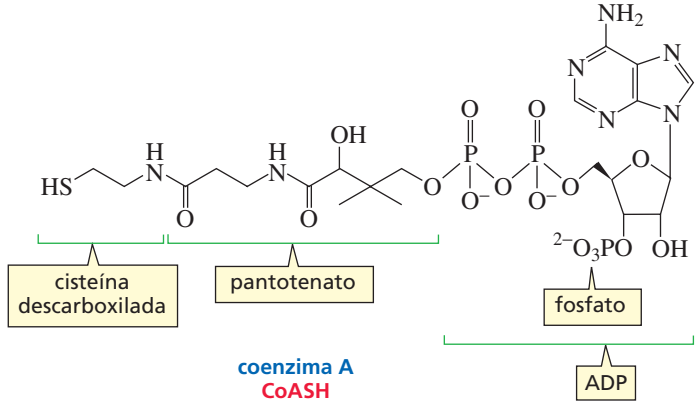
El complejo de piruvato deshidrogenasa requiere TPP y otras cuatro enzimas más: lipoato, coenzima A, FAD y NAD^+.

MECANISMO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR EL COMPLEJO DE PIRUVATO DESHIDROGENASA



- La primera enzima del complejo (la reacción se muestra en la página 604 cataliza la reacción del iluro de TPP con piruvato para formar la misma enamina que se forma con la piruvato descarboxilasa y con las enzimas de los Problemas 16 y 17.
- La segunda enzima del complejo ($\mathbf{E}_2$) utiliza una cadena lateral de lisina para formar una amida con su coenzima (**lipoato**). El enlace disulfuro del lipoato se rompe cuando sufre el ataque nucleófilo de la enamina.
- El iluro de TPP se elimina del intermedio tetraédrico
- La **coenzima A** (**CoASH**) reacciona con el tioéster en una reacción de transtioesterificación (un tioéster se convierte en otro), sustituyendo la coenzima A por dihidrolipoato (Sección 11.7). En este momento, se forma el producto final de la reacción, (acetil-CoA).
- Antes de iniciarse otro ciclo catalítico, el dihidrolipoato tiene que ser oxidado a lipoato. Esto se hace con la tercera enzima ($\mathbf{E}_3$); una enzima que requiere FAD. El mecanismo de esta reacción se encuentra en la Sección 18.8). Cuando el dihidrolipoato es oxidado por FAD, la coenzima se reduce a $FADH_2$.
- El NAD^+ oxida de nuevo, el $FADH_2$ a FAD.

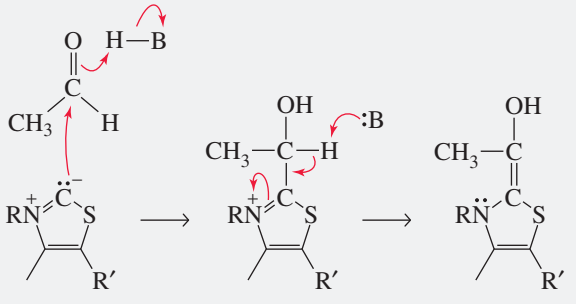
La vitamina necesaria para hacer la coenzima A es el pantotenato. En la coenzima A, el pantotenato se une a una cisteína descarboxilada (hay que recordar que la cisteína es un aminoácido) y un ATP fosforilado. Se ha visto que en los sistemas biológicos se usa el CoASH para activar ácidos carboxílicos convirtiéndolos en tioésteres (Sección 11.16).



Tratamiento de la resaca con vitamina B_1

El desafortunado efecto de beber demasiado alcohol, conocido como resaca, es atribuible a la formación de acetaldehído por oxidación del etanol (Sección 9.5). Un alivio frecuente es la vitamina B que cura la resaca eliminando el acetaldehído. A continuación se explica el mecanismo de este proceso.

El iluro de TPP se adiciona al carbono carbonilo del acetaldehído. Eliminandole un protón se forma la misma enamina que obtiene la piruvato descarboxilasa o el complejo de piruvato deshidrogenasa; la única diferencia es que se elimina un protón del sustrato en lugar de un grupo carboxílico. La enamina después, reacciona con lipoato como lo hace el complejo de piruvato deshidrogenasa. El resultado es que el acetaldehído se convierte en acetil-CoA.



Hay un límite en la cantidad de acetaldehído que puede convertirse en acetil-CoA en un periodo de tiempo, por lo que la vitamina puede curar solamente resacas producidas por un consumo moderado de bebida.

PROBLEMA 18

Dibuje las estructuras que muestran la similaridad entre la descarboxilación del intermedio piruvirato-TPP y la descarboxilación de un β-ceto ácido.

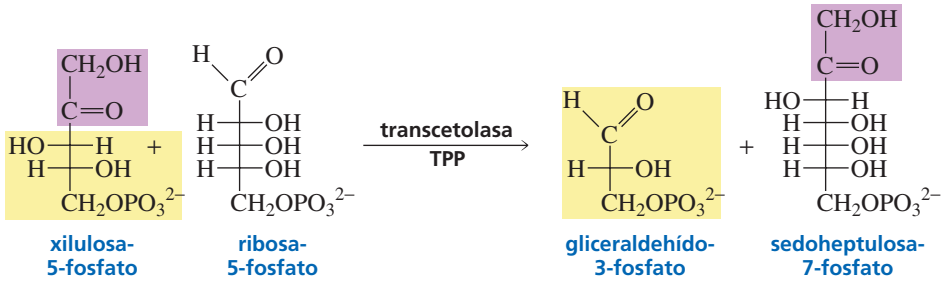
PROBLEMA 19♦

a. ¿Qué fragmento de dos carbonos transfiere a un protón la piruvato descarboxilasa?

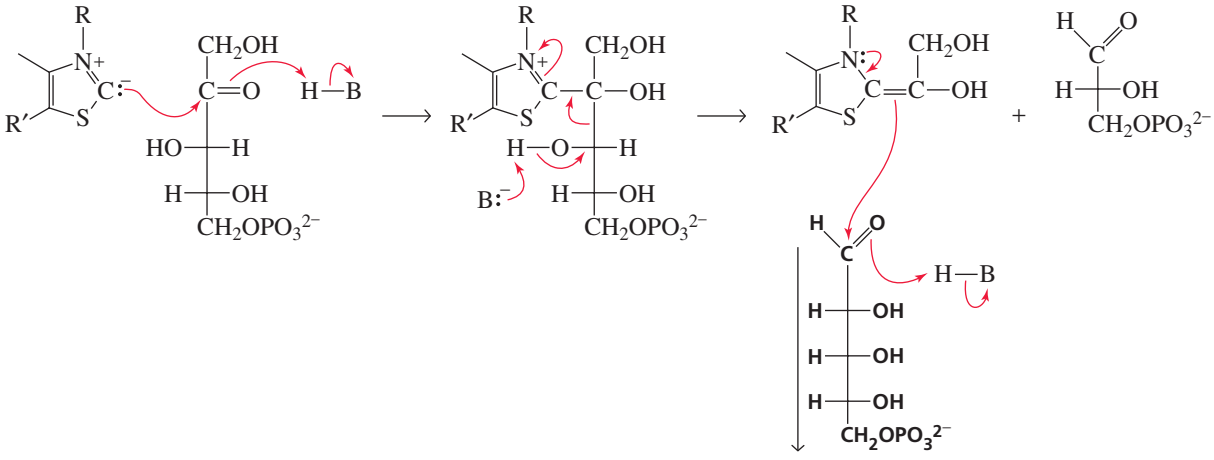
b. ¿Qué fragmento de dos carbonos transfiere a la coenzima A el complejo de piruvirato deshidrogenasa?

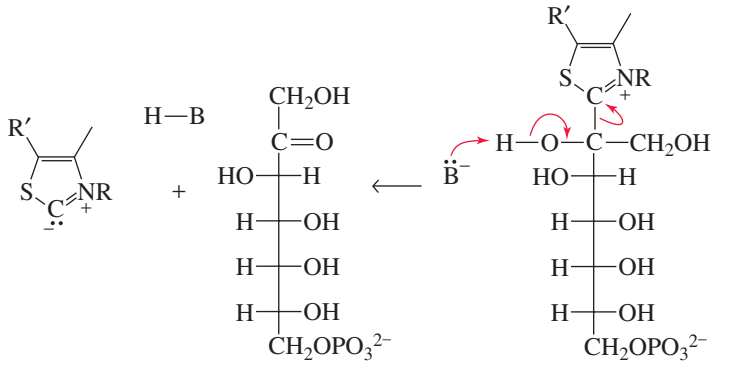
PROBLEMA 20 Resuelto

El TPP es una coenzima de la transcetolasa, la enzima que cataliza la conversión de una cetopentosa (xilulosa-5-fosfato) y una aldopentosa (ribosa-5-fosfato) en una aldotriosa (gliceraldehído-3-fosfato) y una cetoheptosa (sedoheptulosa-7-fosfato). Obsérvese que el número total de carbonos en los reactivos es igual que en los productos, (5 + 5 = 3 + 7). Proponga un mecanismo para esta reacción.



Solución La reacción muestra que se ha transferido un grupo acilo (recuadro morado) de la xilulosa-5-fosfato a la ribosa-5-fosfato. Como la enzima requiere TPP debe ser el TPP la especie responsable de arrancar y transferir el grupo acilo. Por tanto, la reacción debe empezar por la adición del iluro de TPP al grupo carbonilo de la xilulosa-5-fosfato. Se puede adicionar un grupo ácido para aceptar los electrones del grupo carbonilo y un grupo básico para ayudar a formar la enamina. Obsérvese que, como en otras reacciones catalizadas con TPP, los electrones que quedan libres cuando se arranca el grupo se deslocalizan sobre el nitrógeno del anillo de tiazolio. Después, la enamina transfiere el grupo acilo al carbono carbonilo de la ribosa-5-fosfato. De nuevo, un grupo ácido acepta los electrones del grupo carbonilo, y un grupo básico ayuda a eliminar el iluro de TPP.

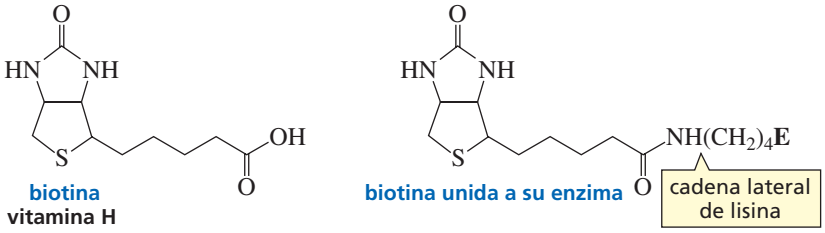




Obsérvese que el TPP realiza una función casi idéntica con todas las enzimas que requieren TPP. En cada reacción, el iluro de TPP se adiciona a un carbono carbonilo del sustrato y permite que se rompa un enlace de ese carbono, porque los electrones que quedan se pueden deslocalizar sobre el nitrógeno del anillo de tiazolio. Entonces, se transfiere el grupo acilo: a un protón en el caso de la piruvato descarboxilasa, a la coenzima A (via lipoato) en el caso del sistema piruvato dehidrogenasa, y a un grupo carbonilo en los Problemas 16, 17 y 20.

18.10 VITAMINA H: LA VITAMINA NECESARIA PARA LA CARBOXILACIÓN DE UN CARBONO α

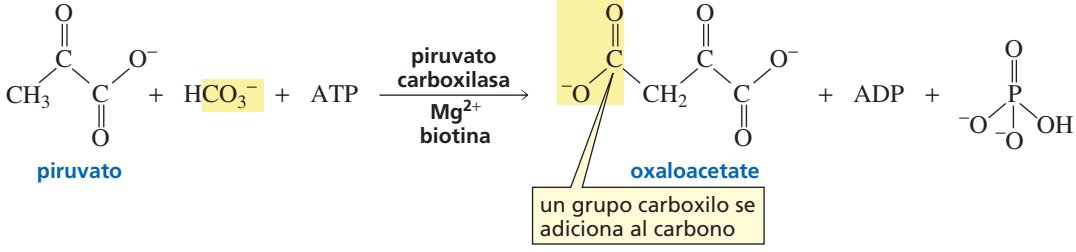
La **biotina** (vitamina H) es una vitamina inusual porque es sintetizada por las bacterias que viven en el intestino. Por tanto, la biotina no tiene que ser incluida en nuestra dieta y su deficiencia es muy rara. Se pueden encontrar deficiencia de biotina en las personas que siguen una dieta rica en huevos crudos. La clara del huevo contiene una proteína (avidina) que se une fuertemente a la biotina y le impide actuar como coenzima. Cuando los huevos están cocinados, la avidina se desnaturaliza y ya no se une a la biotina. La biotina, como el ácido lipoico se une a su enzima (**E**) formando una amida con el grupo amino de una cadena lateral de lisina.

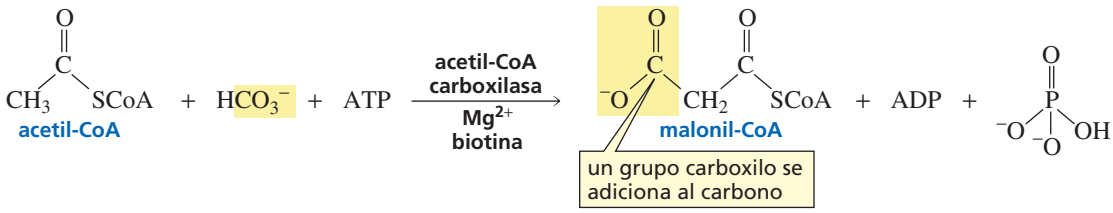


La biotina es una coenzima necesaria para las enzimas que catalizan la carboxilación de un carbono α (carbono contiguo al carbono carbonilo). Por tanto, las enzimas que requieren biotina se llaman carboxilasas.

La biotina es necesaria para las enzimas que catalizan la carboxilación de un carbono α.

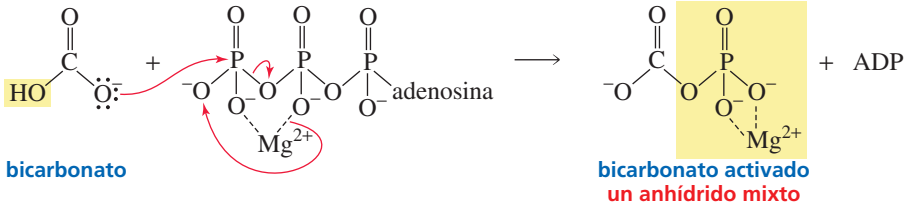
Por ejemplo, la piruvato carboxilasa convierte el piruvato en oxaloacetato, y la acetil-CoA carboxilasa convierte la acetil-CoA en malonil-CoA. Las enzimas que requieren biotina utilizan bicarbonato (HCO_3^-) como fuente de grupos carboxilo que se unen al carbono α del sustrato.





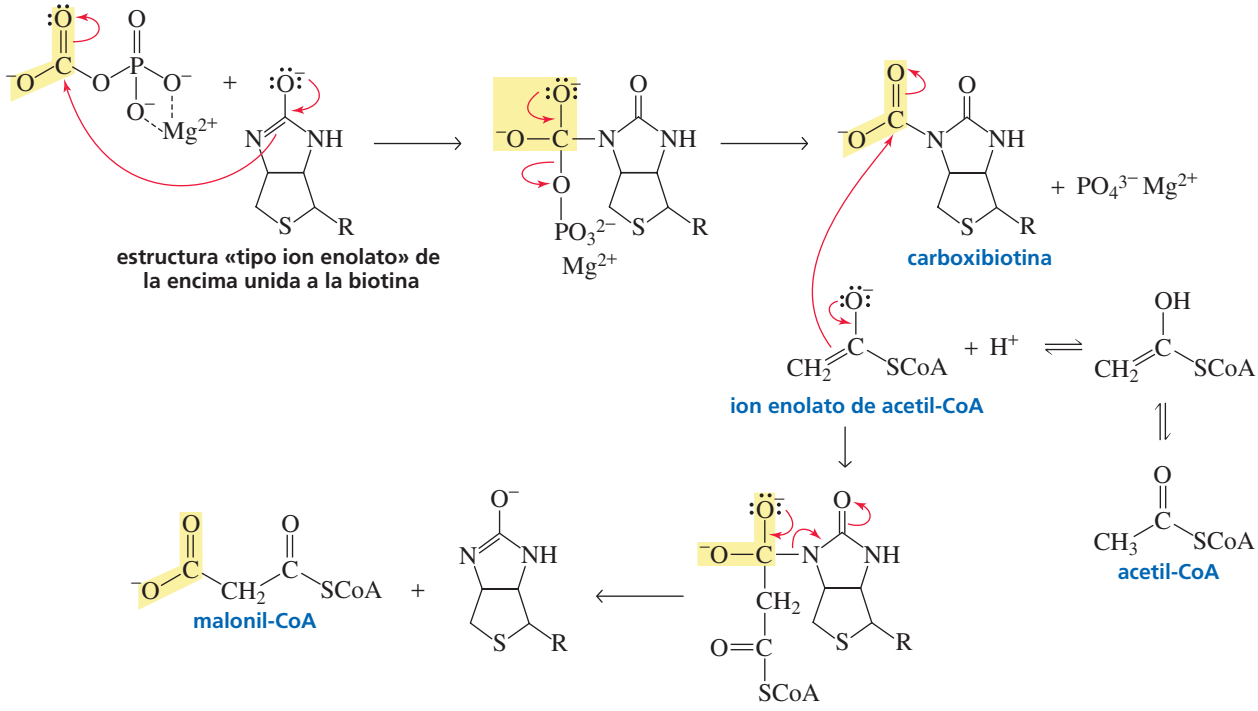
Además del bicarbonato, las enzimas que requieren biotina necesitan ATP y Mg^{2+}. La función del Mg^{2+} es disminuir la carga negativa global sobre el ATP acomplejándolo con dos de sus oxígenos cargados negativamente. Un nucleófilo no puede acercarse al ATP, si no se reduce la carga negativa de éste (véase la Figura 11.2).

La función del ATP es aumentar la reactividad del bicarbonato convirtiéndolo en un «bicarbonato activado»; un compuesto con un buen grupo saliente. Para formar el «bicarbonato activado», el bicarbonato ataca al fósforo γ del ATP y expulsa ADP (Sección 11.16). Obsérvese que el «bicarbonato activado» es un anhídrido mixto de ácido carbónico y ácido fosfórico.



Una vez activado el bicarbonato, puede comenzar la reacción catalítica. A continuación se muestra el mecanismo de la carboxilación de la acetil-CoA.

MECANISMO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR ACETIL-CoA CARBOXILASA



- La biotina reacciona con el bicarbonato activado en una reacción de sustitución nucleófila de acilo para formar carboxibiotina. Como el nitrógeno de una amina no es nucleófilo, la forma activa de la biotina tiene una estructura tipo ion enolato (Sección 13.3).
- El sustrato (en este caso el ion enolato de la acetil-CoA) reacciona con la carboxibiotina en una segunda reacción de sustitución nucleófila de acilo que transfiere el grupo carboxilo de la carboxibiotina al sustrato.

Todas las enzimas que requieren biotina siguen las mismas tres etapas: activación del bicarbonato por el ATP, reacción del bicarbonato activado con biotina para formar carboxibiotina, y transferencia del grupo carboxilo de la carboxibiotina al sustrato.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

¿Cuántos moles de acetil-CoA deben convertirse en malonil-CoA para sintetizar 1 mol de ácido palmítico, un ácido graso saturado de 16 carbonos?

Para responder a esta pregunta, es preciso recordar cómo se biosintetizan los ácidos grasos (Sección 13.10). La biosíntesis comienza con la reacción de una molécula de acetil tioéster y una molécula de malonil tioéster para formar un ácido graso de cuatro carbonos. Cada siguiente unidad de dos carbonos se añade mediante una molécula de malonil tioéster. Se precisan doce carbonos más para formar el ácido palmítico, por lo que se necesitarán seis moléculas más de malonil tioéster. Por tanto, la síntesis del ácido palmítico requiere 7 moles de acetil-CoA que deben convertirse en malonil-CoA.

Ahora se puede resolver el Problema 21.

PROBLEMA 21♦

¿Cuántos moles de acetil-CoA deben convertirse en malonil-CoA para sintetizar 1 mol de ácido araquídico, un ácido graso saturado de 20 carbonos?

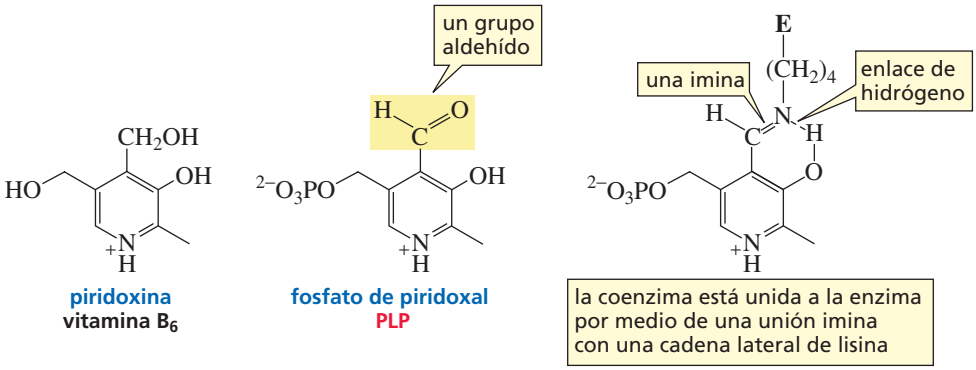
PROBLEMA 22 Resuelto

¿Cuántos moles de ATP se necesitan para hacer 1 mol de ácido palmítico?

Solución Un mol de un ácido graso de 16 carbonos se sintetiza a partir de 1 mol de acetil-CoA y 7 moles de malonil-CoA. Cada mol de malonil-CoA se sintetiza a partir de acetil-CoA y requiere 1 mol de ATP (para la reacción de carboxilación). un grupo acilo (recuadro morado) de la xilulosa-5-fosfato a la ribosa-5- fosfato. Por consiguiente, se necesitan 7 moles de ATP para hacer 1 mol de ácido palmítico.

18.11 VITAMINA B_6: LA VITAMINA NECESARIA PARA LAS TRANSFORMACIONES DE AMINOÁCIDOS

La coenzima **fosfato de piridoxal** (**PLP**) procede de la vitamina B_6 que también se conoce como piridoxina. (El sufijo «al» de *piridoxal* indica que la coenzima es un aldehído). La deficiencia de vitamina B_6 produce anemia; la deficiencia aguda puede producir convulsiones y muerte.

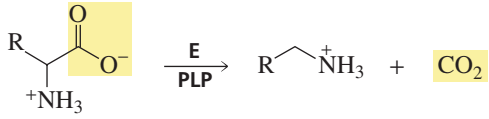


piridoxina
vitamina B_6

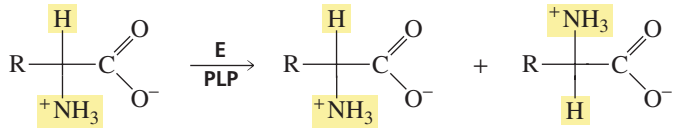
fosfato de piridoxal
PLP

La PLP es requerida por enzimas que catalizan ciertas reacciones de aminoácidos, tales como descarboxilación, transaminación y racemización.

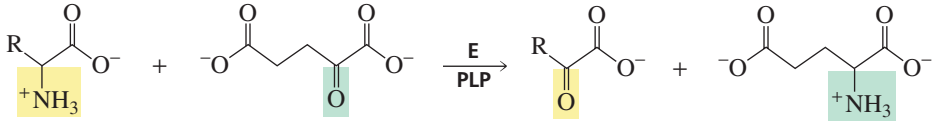
descarboxilación



racemización



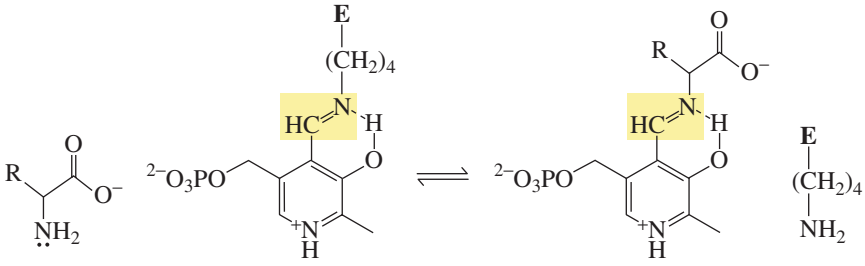
transaminación



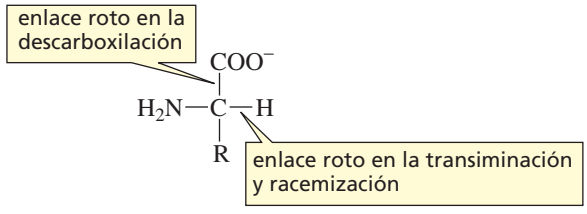
El fosfato de piridoxal (PLP) es requerido por enzimas que catalizan ciertas reacciones de aminoácidos.

El PLP se queda unido a su enzima formando una imina con el grupo amino de una cadena lateral de lisina. La primera etapa de todas las reacciones catalizadas por las enzimas que usan PLP es una reacción de transiminación; reacción que convierte una imina en otra imina. Por lo tanto, el sustrato aminoácido reacciona con la imina formada por PLP y la cadena lateral de lisina, y forma una imina con PLP y libera la cadena lateral de lisina.

una reacción de transiminación



Una vez que el aminoácido ha formado una imina con PLP, la siguiente etapa es romper un enlace con el carbono α del aminoácido. La descarboxilación rompe el enlace entre el grupo carboxílico y el carbono α; la transiminación y la racemización rompen el enlace que une un hidrógeno al carbono α.

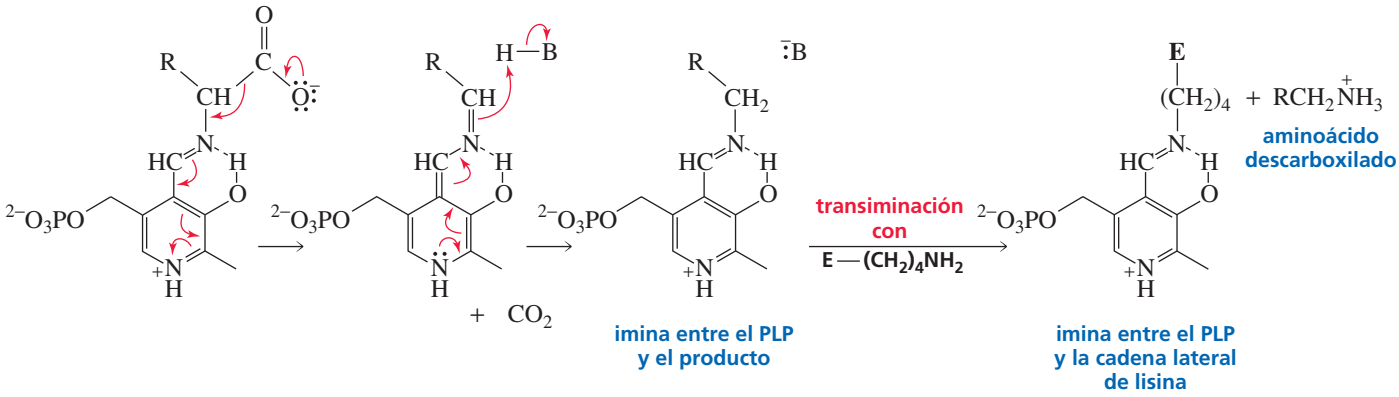


Se puede romper un enlace del carbono α, porque los electrones que quedan cuando se rompe el enlace se pueden deslocalizar sobre el nitrógeno cargado positivamente del anillo de piridina protonada (piridinio). Es decir, el nitrógeno protonado es un sumidero de electrones. La coenzima pierde la mayor parte de su actividad si se elimina el grupo OH del anillo piridinio. Aparentemente, el enlace de hidrógeno formado por el grupo OH ayuda a debilitar el enlace del carbono α.

Descarboxilación

Todas la enzimas que catalizan la descarboxilación de un aminoácido, lo hacen con el siguiente mecanismo:

MECANISMO PARA LA DESCARBOXILACIÓN DE UN AMINOÁCIDO CATALIZADA POR PLP

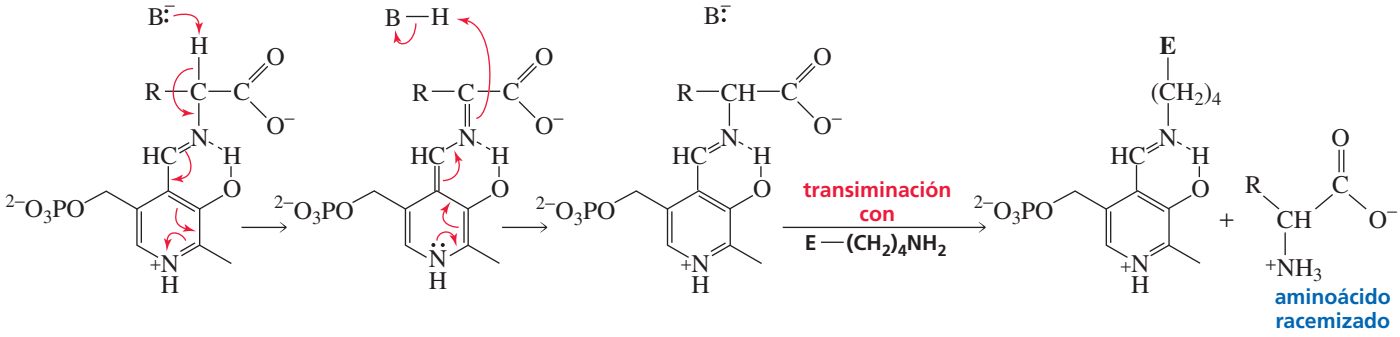


- En la primera etapa se elimina el grupo carboxilo del carbono α; los electrones que quedan se deslocalizan sobre el nitrógeno cargado positivamente.
- La aromaticidad del anillo piridinio se restablece por transposición de electrones y protonación de lo que fue el carbono α del aminoácido.
- La última etapa en todas las enzimas que utilizan PLP es otra reacción de transiminación. La imina formada por el PLP y el producto de la reacción enzimática, reacciona con la cadena lateral de lisina de la enzima, formando una imina con el PLP y liberando el producto.

Racemización

A continuación se muestra el mecanismo de una racemización de un L-aminoácido, catalizada por PLP. Obsérvese que el mecanismo de la interconversión de los enantiómeros es la misma que la del mecanismo de descarboxilación, excepto por el grupo arrancado al carbono α en la primera etapa.

MECANISMO PARA LA RACEMIZACIÓN DE UN AMINOÁCIDO CATALIZADA POR PLP



- Se elimina un protón del carbono α y los electrones que quedan se deslocalizan sobre el nitrógeno cargado positivamente.
- La aromaticidad del anillo piridinio se restablece por transposición de electrones y protonación de lo que fue el carbono α del aminoácido.
- Una reacción de transiminación con una cadena lateral de lisina libera el producto de la reacción (el aminoácido racemizado) y regenera la imina entre la imina entre la enzima y el PLP.

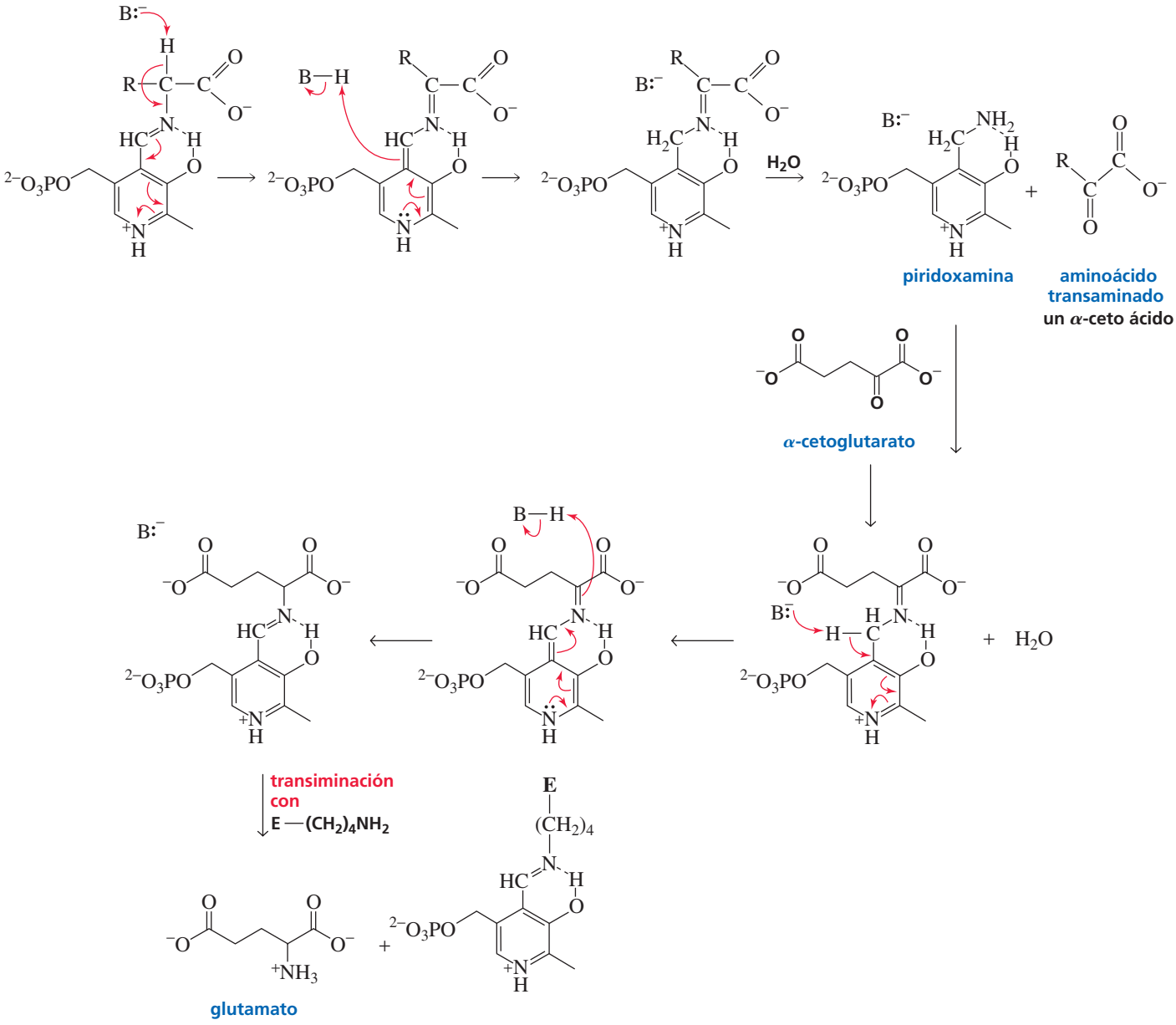
En la segunda etapa de la reacción, se puede donar un protón al carbono sp^2 por cualquiera de los dos lados del plano definido por el doble enlace. Por consiguiente, se forman el D-aminoácido y el L-aminoácido. En otras palabras, el L-aminoácido se racemiza.

Transaminación

La primera reacción en el catabolismo de la mayor parte de los aminoácidos es la sustitución del grupo amino del aminoácido por un grupo cetona. Se llama reacción de transaminación porque el grupo amino del aminoácido no se pierde, sino que se *transfiere* al grupo cetona del α-cetoglutarato para después formar glutamato.

Las enzimas que catalizan reacciones de transaminación se llaman *aminotransferasas*. Cada aminoácido tiene su propia aminotransferasa. La transaminación permite a los grupos amino de varios aminoácidos ser recolectados en un solo aminoácido (glutamato) de forma que sea posible excretar el exceso de nitrógeno. (No debe confundirse las *transaminación* y la *transiminación*, estudiada anteriormente).

MECANISMO PARA LA TRANSAMINACIÓN DE UN AMINOÁCIDO CATALIZADA POR PLP



- En la primera etapa se elimina un protón del carbono α y los electrones que quedan se deslocalizan sobre el nitrógeno cargado positivamente.
- La aromaticidad del anillo piridinio se restablece por transposición de electrones y protonación del carbono unido al anillo de piridina.

- La hidrólisis de una imina forma el aminoácido transaminado (un α-ceto ácido) y piridoxamina.

En este punto, el grupo amino se ha eliminado del aminoácido, pero el grupo amino de la piridoxamina tiene que convertirse en un grupo carbonilo que pueda formar una imina con la cadena lateral de lisina de la enzima, antes de que se pueda iniciar otro ciclo catalítico

- La piridoxamina forma una imina con el α-cetoglutarato, el segundo sustrato de la reacción.
- Se elimina un protón del carbono unido al anillo piridinio y los electrones que quedan se deslocalizan sobre el nitrógeno cargado positivamente.
- La aromaticidad del anillo piridinio se restablece por transposición de electrones y protonación del carbono α.
- Una reacción de transiminación con una cadena lateral de lisina libera el producto de la reacción (glutamato) y regenera la imina entre el PLP y la cadena lateral de lisina de la enzima.

Obsérvese que las dos etapas de transferencia de protón son inversas en las dos fases de la reacción. La transferencia del grupo amino del aminoácido al PLP requiere que el protón se elimine del carbono α (del aminoácido) y se done el protón al carbono unido al anillo piridinio. El proceso se invierte con la transferencia del grupo amino de la piridoxamina al α-cetoglutarato: se elimina un protón del carbono unido al anillo piridinio, y se dona un protón al carbono α (del α-cetoglutarato).

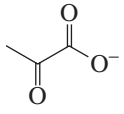
Compárese la segunda etapa de una transiminación catalizada con PLP, con la segunda etapa de una descarboxilación o racemización catalizada con PLP. En una enzima que cataliza la transaminación, un grupo ácido del sitio activo está en posición de donar un protón al carbono unido al anillo piridinio. La enzima que cataliza la descarboxilación o la racemización no tiene este grupo ácido, por lo que el sustrato es reprotonado en el carbono α. En otras palabras, la *coenzima* realiza la reacción química, pero la *enzima* determina el curso de la reacción.

Valoración de daños después de un ataque cardiaco

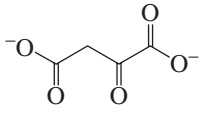
Después de un ataque cardiaco, se vierten al torrente sanguíneo aminotransferasas y otras enzimas procedentes de las células dañadas del corazón. Se puede determinar el daño sufrido en el corazón por la concentración en sangre de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

PROBLEMA 23♦

Los α-ceto ácidos distintos del α-cetoglutarato pueden aceptar un grupo amino de la piridoxamina en reacciones de transaminación catalizadas por enzimas. ¿Qué aminoácidos se formarán cuando los siguientes α-ceto ácidos acepten un grupo amino?

a. 

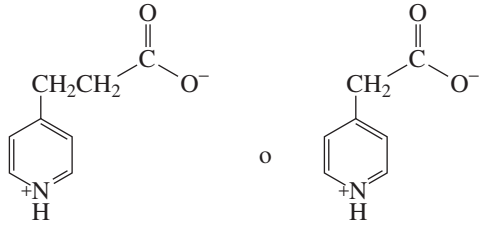
piruvato

b. 

oxaloacetato

PROBLEMA 24♦

¿Qué compuesto es más fácil de descarboxilar?



PROBLEMA 25♦

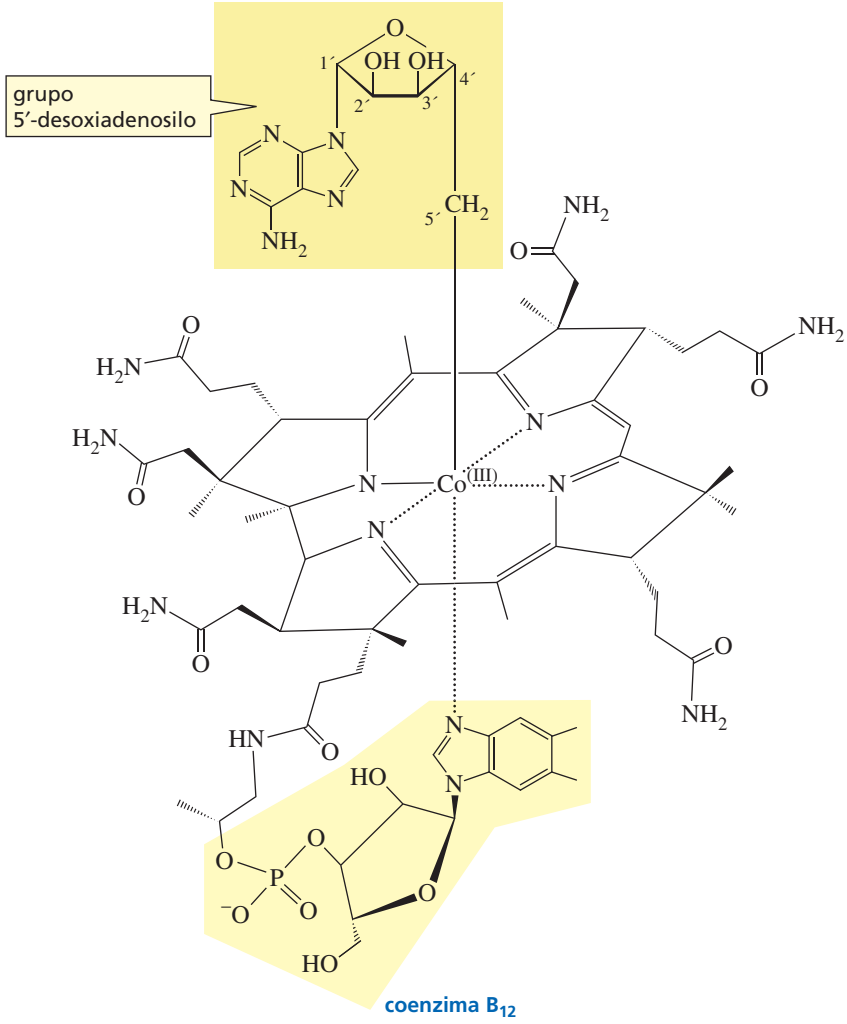
Explique por qué la capacidad del PLP para catalizar la transformación de un aminoácido se ve muy reducida si la reacción enzimática que requiere PLP, se realiza a un pH, al que el nitrógeno de la piridina no está protonado.

PROBLEMA 26♦

Explique por qué la capacidad del PLP para catalizar la transformación de un aminoácido se ve muy reducida si el sustituyente OH del PLP se remplaza por OCH_3.

18.12 VITAMINA B_{12}: LA VITAMINA NECESARIA PARA CIERTAS ISOMERIZACIONES

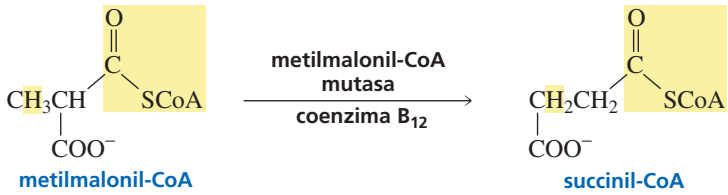
Las enzimas que catalizan algunas isomerizaciones requieren la coenzima B_{12}, una coenzima derivada de la vitamina B_{12}. La vitamina tiene un grupo ciano (o HO^- o H_2O) coordinado con cobalto. En la coenzima, este grupo se remplaza por el grupo 5′-desoxiadenosilo.



coenzima B_{12}

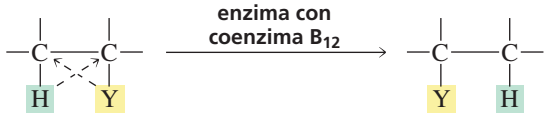
Los animales y las plantas no pueden sintetizar la vitamina B_{12}. De hecho, solo unas pocas especies de bacterias la sintetizan. Los humanos deben obtener toda su vitamina B_{12} en su dieta, particularmente de la carne. Su deficiencia causa anemia perniciosa. Como la vitamina B_{12} es necesaria sólo en pequeñas cantidades, son raros los casos de dificiencia, pero se han encontrado en vegetarianos que no comen productos animales. La mayor parte de las deficiencias son debidas a la incapacidad del intestino para absorber esta vitamina.

A continuación se muestra un ejemplo de reacción enzimática que requiere la coenzima B_{12}. Una mutasa es una enzima que transfiere un grupo de una posición a otra.



En cada una de estas reacciones con la coenzima B_{12}, un hidrógeno unido a un carbono se intercambia con el grupo (Y) unido al carbono contiguo.

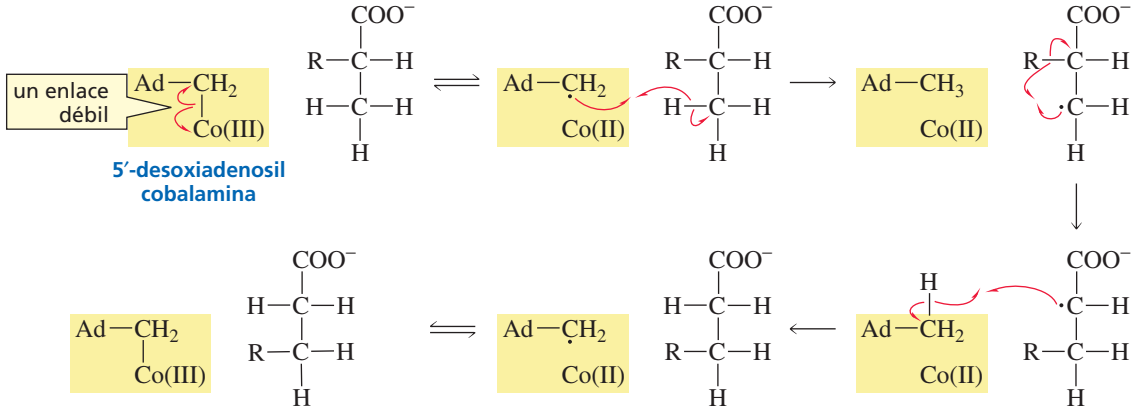
La coenzima B_{12} es requerida por enzimas que catalizan el intercambio de un hidógeno unido a un carbono con un grupo unido al carbono contiguo.



Por ejemplo, la metilmalonil-CoA mutasa cataliza una reacción en la que un H unido a un carbono se cambia con un grupo C(═O)SCoA unido al carbono contiguo.

La química de la coenzima B_{12} tiene lugar en el enlace que une el cobalto con el grupo 5′-desoxiadenosilo, que es inusualmente débil (26 kcal/mol comparado con 99 kcal/mol del enlace C—H). En el siguiente mecanismo, el grupo C(═O)SCoA se representa abreviadamente por R.

MECANISMO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR METILMALONIL-CoA MUTASA

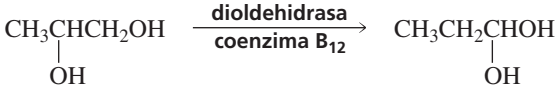


- El enlace Co–C se rompe homolíticamente, formando un radical 5′-desoxiadenosilo y el Co(III) se reduce a Co(II).
- El radical 5′-desoxiadenosilo arranca el átomo de hidrógeno que se cambia de lugar con otro grupo.
- Un grupo (R·) emigra de un carbono al siguiente, creando un nuevo radical.
- El nuevo radical arranca un átomo de hidrógeno de la 5′-desoxiadenosina, formando el producto traspuesto y regenerando el radical 5′-desoxiadenosilo.
- El radical 5′-desoxiadenosilo se recombina con el Co(II) para regenerar la coenzima. El complejo enzima-coenzima ya está preparado para iniciar otro ciclo catalítico.

Es muy probable que todas las enzimas que requieren la coenzima B_{12}, actúen con el mismo mecanismo general. El papel de la coenzima es facilitar una forma de arrancar un átomo de hidrógeno del sustrato. Una vez arrancado el átomo de hidrógeno, un grupo contiguo puede migrar a ocupar su lugar. Entonces la coenzima devuelve el átomo de hidrógeno al carbono que ha perdido el grupo migratorio.

PROBLEMA 27♦

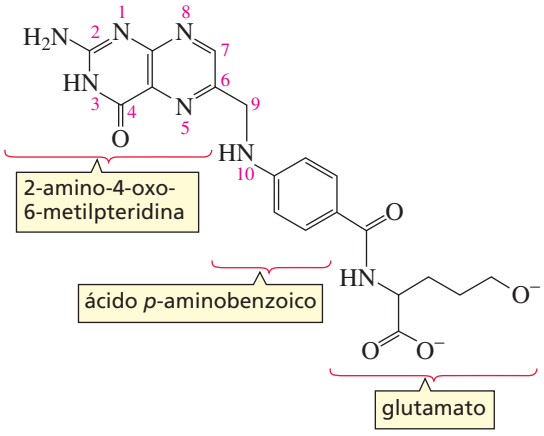
¿Qué grupos se intercambian en la siguiente reacción enzimática que requiere la coenzima B_{12}?



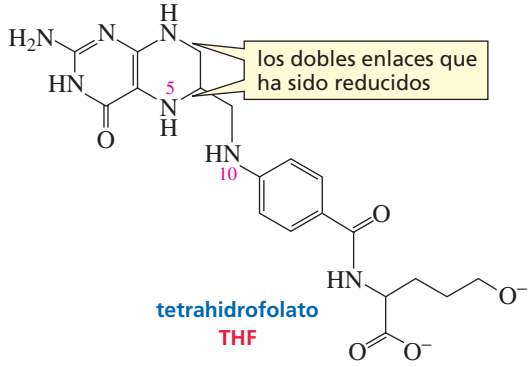
1,2-propanodiol

18.13 ÁCIDO FÓLICO: LA VITAMINA NECESARIA PARA LA TRANSFERENCIA DE UN CARBONO

El **tetrahidrofolato** (**THF**) es la coenzima utilizada por las enzimas que catalizan reacciones que transfieren un grupo con un solo carbono a sus sustratos. El grupo de un carbono puede ser un grupo metilo (CH_3), un grupo metileno (CH_2) o un grupo formilo (HC═O). El tetrahidrofolato se produce por reducción de dos dobles enlaces del ácido fólico (folato), su vitamina precursora. Las bacterias pueden sintetizar folato, pero los mamíferos no pueden.

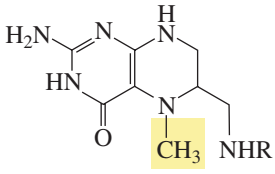


ácido fólico (folato)

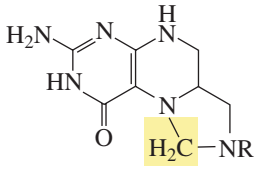


tetrahidrofolato
THF

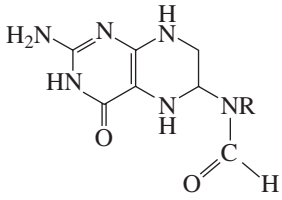
A continuación se muestran tres coenzimas THF. La N^5-metil-THF transfiere un grupo metilo, la N^5,N^{10}-metileno-THF transfiere un grupo metileno y la N^{10}-formil-THF transfiere un grupo formilo.



N^5-metil-THF



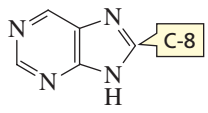
N^5,N^{10}-metileno-THF



N^{10}-formil-THF

La coenzima tetrahidrofolato (THF) es requerida por las enzimas que catalizan la transferencia de un grupo de un solo carbono, a su sustrato.

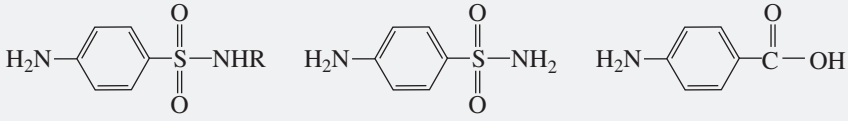
La glicinamida nucleótido (GAR) transformilasa es una enzima que requiere la coenzima THF. El grupo formilo que se transfiere al sustrato probablemente terminará en el carbono C-8 de la purina. Dos de las cuatro bases heterocíclicas que forman el ADN y el ARN son purinas.



purina

Los primeros antibióticos

Las sulfonamidas (llamadas sulfamidas) se introdujeron clínicamente en 1934 como el primer antibiótico efectivo. Donald Woods, un bacteriólogo británico, observó que la sulfanilamida (la sulfamida más utilizada) era estructuralmente similar al ácido *p*-aminobenzoico, un compuesto necesario para el desarrollo bacteriano.



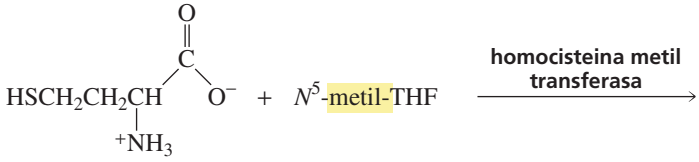
Woods sugirió que la sulfanilamida actúa inhibiendo la enzima que incorpora el ácido *p*-aminobenzoico al ácido fólico. Como la enzima no puede distinguir la diferencia entre sulfanilamida y ácido *p*-aminobenzoico, ambos compuestos compiten por el sitio activo de la enzima. Sin ácido fólico, la bacteria muere. Los humanos no son afectados por la droga porque no sintetizan el folato; por el contrario, deben obtener el folato de su dieta.

PROBLEMA 28♦

¿Por qué se llama tetrahidrofolato a la coenzima?

PROBLEMA 29♦

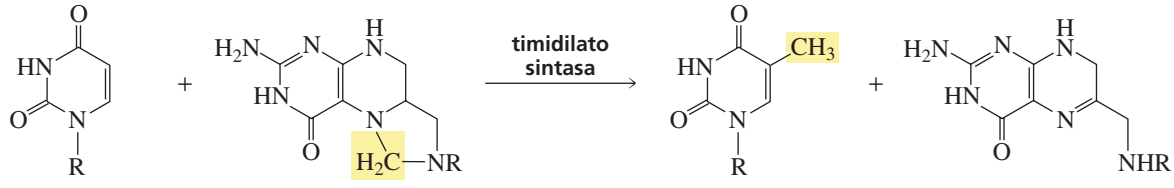
¿Qué aminoácido se forma en la siguiente reacción?



Timidilato sintasa: la enzima que convierte U en T

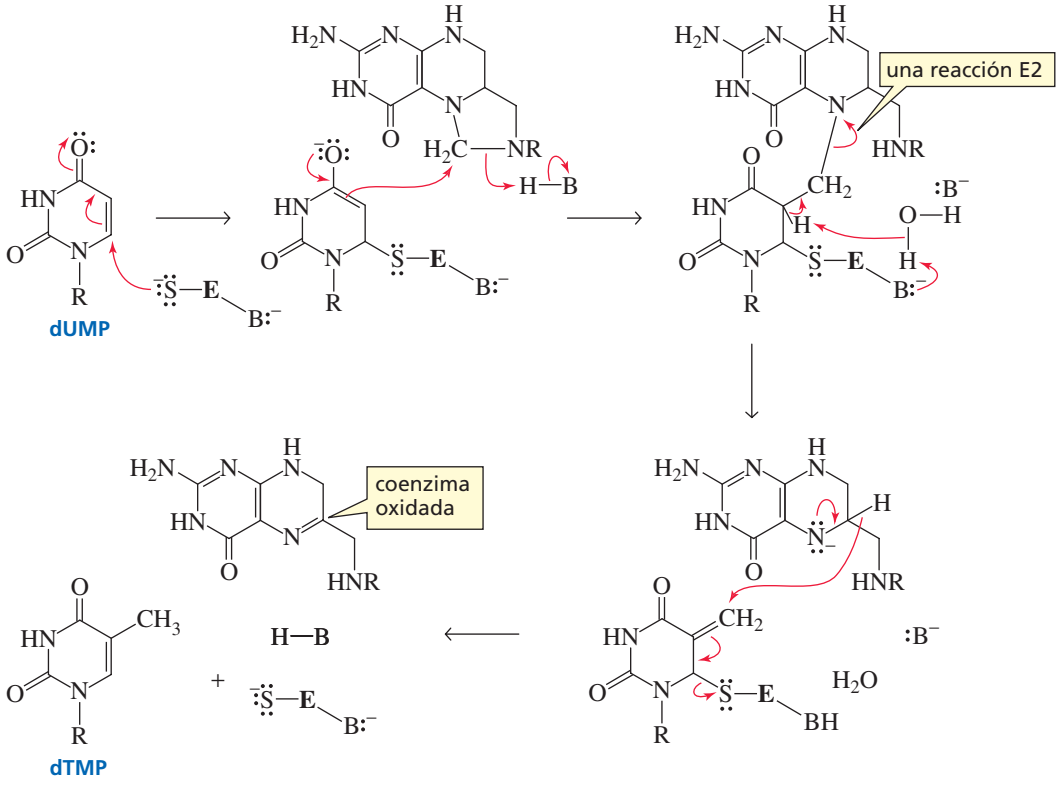
Las bases heterocíclicas del ARN son: adenina, guanina, citosina y uracilo (A, G, C y U). Las bases heterocíclicas del ADN son: adenina, guanina, citosina y timina (A, G, C y T). En otras palabras, son las mismas bases, salvo que el ARN contiene U mientras que el ADN contiene T. (Estas bases se describen en la Sección 21.1, y en la Sección 21.10 se explica por qué el ADN contiene T en lugar de U).

Las moléculas de T que se utilizan en la biosíntesis del ADN se sintetizan a partir de U por medio de la timidilato sintasa, una enzima que requiere la coenzima N^5,N^{10}-metileno-THF. El verdadero sustrato es dUPM (2′-desoxiuridina 5′-monofosfato) y el producto es dTMP (2′-desoxitimidina 5′-monofosfato).



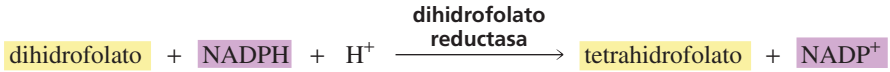
Aunque la única diferencia estructural entre T y U es un grupo *metilo*, T se sintetiza transfiriendo primero un grupo *metileno* a U. El grupo metileno se reduce posteriormente a un grupo metilo. El mecanismo de la reacción es el siguiente:

MECANISMO PARA LA REACCIÓN CATALIZADA POR TIMIDILATO SINTASA



- Una cisteína nucleófila en el sitio activo de la enzima se adiciona al carbono β del dUMP. (Esto es un ejemplo de adición conjugada).
- El ataque nucleófilo del ion enolato del dUMP sobre el grupo metileno del N^5,N^{10}-metileno-THF forma un enlace covalente entre el dUMP y la coenzima. Esta es una reacción S_N2. El grupo saliente tiene que estar protonado para mejorar su propensión a salir.
- Una base arranca un protón del carbono α y la enzima es eliminada mediante una reacción E2. La base puede ser una molécula de agua cuya basicidad se aumenta por el grupo O^- de una cadena lateral de tirosina de la enzina (representada como $:B^-$).
- La transferencia de un ion hidruro de la coenzima al grupo metileno, seguida de la eliminación de la enzima, forma dTMP y dihidrofolato (DHF).

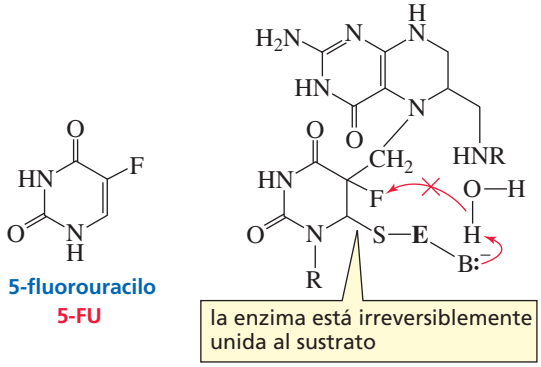
Obsérvese que la coenzima que transfiere el grupo metileno al sustrato es también el reactivo que luego reduce el grupo metileno a grupo metilo. Como la enzima es el agente reductor, se oxida a dihidrofolato. (Hay que recordar que una oxidación disminuye el número de enlaces C–H). El dihidrofolato debe ser reducido de nuevo a tetrahidrofolato por la dihidrofolato reductasa para que siga habiendo tetrahidrofolato disponible como coenzima.



Quimioterapia contra el cáncer

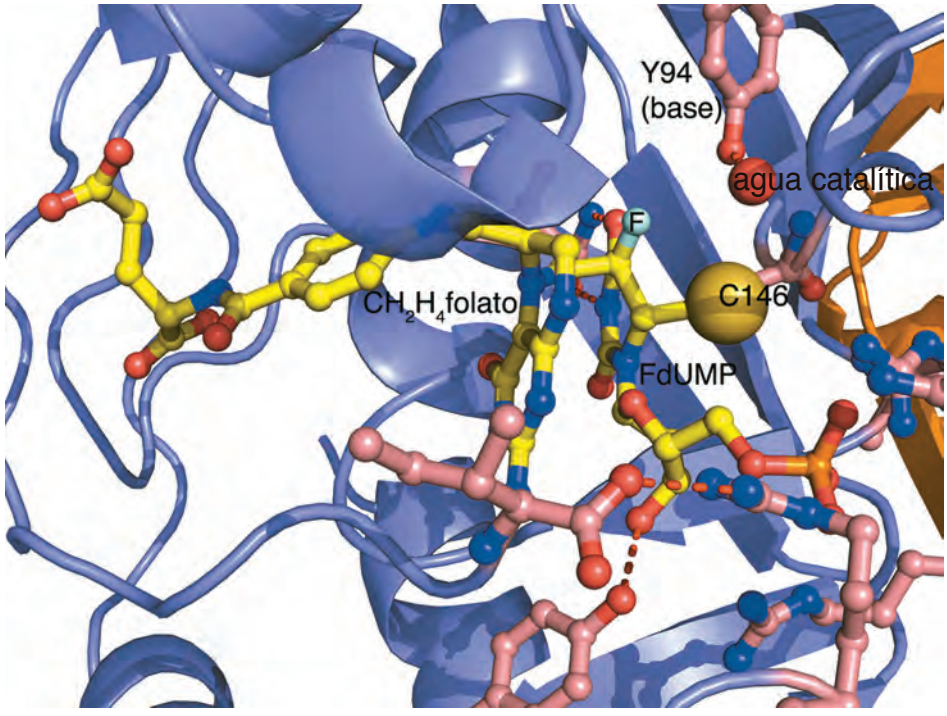
El cáncer es un crecimiento y proliferación descantrolado de células. Como las células no pueden multiplicarse si no pueden sintetizar ADN, los científicos han estado buscando compuestos que inhiban la timidilato sintasa o la dihidrofolato reductasa. Si una célula no puede hacer la síntesis de T, no puede sintetizar el ADN. Inhibiendo la dihidrofolato reductasa, tambien se previene la síntesis de T, porque las células disponen de una cantidad limitada de tetrahidrofolato. Si no pueden convertir el tetrahidrofolato de nuevo en dihidrofolato, no pueden continuar sintetizando T.

El 5-fluorouracilo es un medicamento contra el cáncer que inhibe la timidilato sintasa. La enzima reacciona con 5-fluorouracilo de la misma forma que reacciona con dUMP. Sin embargo, el fluor del 5-fluorouracilo hace que se quede permanentemente unida al sitio activo de la enzima porque el fluor es demasiado electronegativo para separarse como F^+ en una reacción de eliminación (tercera etapa del mecanismo de la página anterior). Como consecuencia, la reacción se para, quedando la enzima unida al 5-fluorouracilo de forma permanente (Figura 18.4). Como el sitio activo de la enzima está bloqueado con 5-fluorouracilo, no se puede unir al dUMP. Por consiguiente, no se puede sintetizar dTMP, y sin dTMP no hay ADN. La célula cancerosa muere por falta de timina.



Desafortunadamente, la mayoría de los medicamentos contra el cáncer no pueden discriminar entre células normales y enfermas, por lo que la mayor parte de los medicamentos de quimioterapia producen efectos secundarios debilitadores. Sin embargo, como las células cancerosas se dividen más rápidamente que las normales, son más afectadas por los agentes de la quimioterapia.

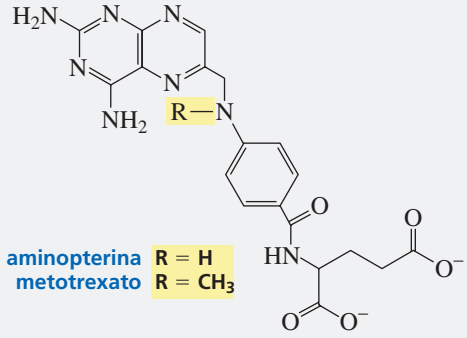
El 5-fluorouracilo es un **inhibidor basado en el mecanismo**: inactiva la enzima participando en el mecanismo catalítico normal. También se les llama **inhibidor suicida** porque la enzima realmente «se suicida» al reaccionar con el inhibidor. El uso terapéutico del 5-fluorouracilo ilustra la importancia de conocer el mecanismo de las reacciones enzimáticas. Si los científicos conocen el mecanismo de una reacción, pueden ser capaces de diseñar un inhibidor y parar la reacción en una determinada etapa.

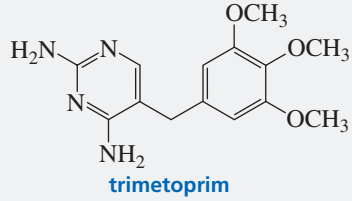


▶ Figura 18.4
La coenzima tetrahidrofolato y el 5-fluoro-dUMP que está unida covalentemente a la cisteína 146 de la enzima, se muestra en amarillo. También pueden verse el flúor (turquesa), la tirosina 94 y la molécula de agua catalítica. La cadena lateral que mantiene la coenzima en posición en el sitio activo, se muestra en rosa.

Inhibidores competitivos

La aminopterina y el metotrexato son medicamentos anticancerígenos que son inhibidores de la dihidrofolato reductasa. Como sus estructuras son similares a la del dihidrofolato, compiten con él para unirse al sitio activo de la enzima. Como la unión es 1.000 más fuerte que la del dihidrofolato, inhiben la actividad de la enzima. Estos dos compuestos son ejemplos de **inhibidores competitivos**.





Como la aminopterina y el metotrexato inhiben la síntesis del THF, interfieren en la síntesis de cualquier compuesto que requiera una coenzima con THF en una de las etapas de síntesis. Por tanto, no solamente impiden la síntesis de timidina, sino que también inhiben la síntesis de adenina y guanina, las purinas necesarias en el ADN, porque su síntesis también requiere una coenzima con THF (véase la página 617). Una técnica clínica para luchar contra el cáncer recomienda suministrar al paciente una dosis letal de metotrexato. Una vez que las células cancerígenas han muerto, se salva al paciente con N^5-formil-THF.

El trimetoprim se utiliza como antibiótico porque se une a la dihidrofolato reductasa de las bacterias más fuertemente que a la dihidrofolato reductasa de los mamíferos.

Medicamentos anticancerígenos y efectos secundarios

Los científicos están buscando medicamentos que puedan discriminar entre células enfermas y células normales, de forma que la quimioterapia no conlleve tantos efectos secundarios. Hay una nueva droga que está en fase de ensayos clínicos que es capaz de liberar el agente tóxico solo a las células cancerígenas.

La herceptina se ha usado desde 1998 para tratar ciertos tipos de cáncer de mama. Recientemente se ha unido a otra droga anticancerígena que es tan tóxica que no se puede administrar directamente. Una vez que la herceptina se ha unido a una célula cancerosa de la mama, libera el agente venenoso para matar la célula. El periodo de supervivencia de mujeres con cáncer de mama avanzado incluidas en este programa de drogas combinadas, ha sido un año más largo y con menos efectos secundarios que el de las mujeres tratadas con solo con herceptina y otros anticancerígenos.

PROBLEMA 30♦

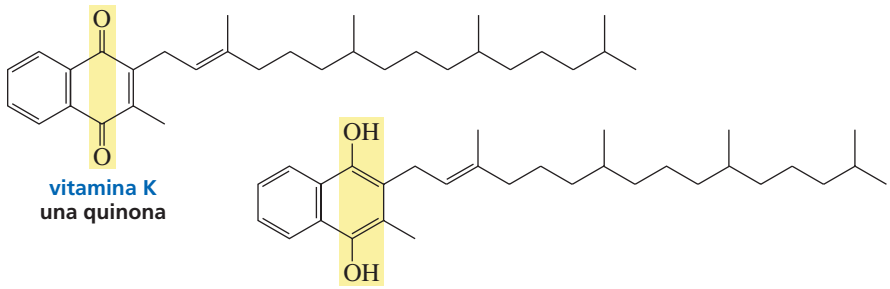
¿Cuáles son las diferencias en la estructura del tetrahidrofolato y la aminopterina?

PROBLEMA 31

¿Cuál es la fuente de grupos metilo en la timidina?

18.14 VITAMINA K: LA VITAMINA NECESARIA PARA LA CARBOXILACIÓN DEL GLUTAMATO

La vitamina K es necesaria para una correcta coagulación de la sangre. La letra K viene de *koagulation*, que es coagulación en alemán. La vitamina K se encuentra en las hojas de las plantas verdes. Su deficiencia es rara porque también es sintetizada por las bacterias intestinales. La **vitamina KH_2** (hidroquinona de la vitamina K) es la forma coenzima de la vitamina.



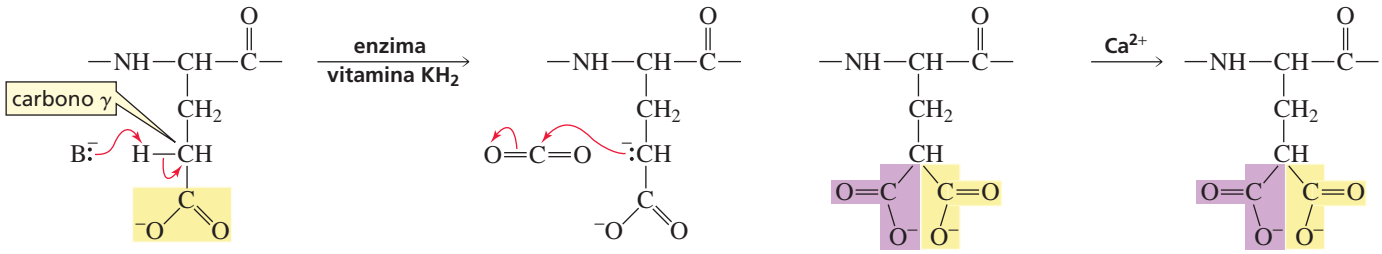
vitamina K
una quinona

vitamina KH_2
una hidroquinona

La coagulación de la sangre es un proceso en el que participan seis proteínas. Se requiere que estas proteínas se unan al Ca^{2+}. Los γ-carboxiglutamatos se unen al Ca^{2+} mucho mejor que los glutamatos, por lo que estos tienen que convertirse en γ-carboxiglutamatos para coagular la sangre.

La vitamina KH_2 es requerida por la enzima que cataliza la carboxilación del carbono γ de una cadena lateral de glutamato.

La vitamina KH_2 es la coenzima para la enzima que convierte un glutamato en γ-carboxiglutamato. La coenzima proporciona una base fuerte que pueda arrancar un protón del carbono γ para que pueda reaccionar con CO_2. La enzima utiliza CO_2 para el grupo carboxilo que pone sobre la cadena lateral de glutamato. Todas las proteínas que participan en el proceso de coagulación de la sangre tienen varios glutamatos cerca de su extremo N-terminal. Por ejemplo, la protrombina tiene glutamatos en las posiciones 7, 8, 15, 17, 20, 21, 26, 27, 30 y 33.



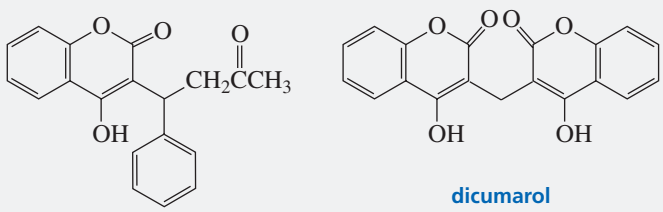
cadena lateral de glutamato

cadena lateral de γ-carboxiglutamato

complejo de calcio

Anticoagulantes

La warfarina y el dicumarol se usan clínicamente como anticoagulantes. En el proceso de formación se necesita una base para arrancar un protón del carbono γ del glutamado, la vitamina KH_2 se convierte en el epóxido de la vitamina K. La warfarina y el dicumarol previenen la coagulación de la sangre inhibiendo la enzima que convierte el epóxido de la vitamina K en vitamina KH_2, uniéndose al sitio activo de la enzima. Como la enzima no puede distinguir entre los dos compuestos y el epóxido de la vitamina K, los compuestos son *inhibidores competitivos*. La warfarina se utiliza también como veneno para ratas, causándoles la muerte por derrame interno.



Coumadin®
warfarina

dicumarol

Se ha encontrado recientemente que la vitamina E es también anticoagulante. Inhibe la enzima que carboxila los residuos de glutamato.

Demasiado brécol

Dos mujeres con enfermedades diagnosticadas de coagulación anormal de la sangre, indicaron que no mejoraban cuando tomaban Coumadin. Cuando se les preguntó sobre su dieta, una de ellas dijo que comía todos los días, al menos, una libra de brécol. Cuando se eliminó el brécol de la dieta, el Coumadin fue efectivo para prevenir la anormal coagulación de la sangre. Como el brécol contiene mucha vitamina K, estos pacientes habían estado obteniendo suficiente vitamina K en su dieta, para competir con éxito con la droga por los sitios activos de la enzima; haciendo a la droga ineficaz.

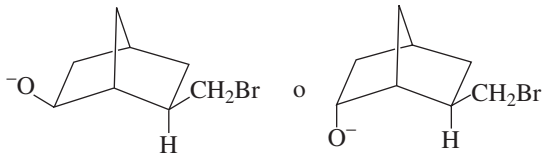
CONCEPTOS A RECORDAR

- Un **catalizador** aumenta la velocidad de una reacción química, pero no se consume ni cambia durante la reacción.
- Un **catalizador ácido** aumenta la velocidad de una reacción donando un protón a un reactivo.
- Un **catalizador básico** aumenta la velocidad de una reacción arrancando un protón a un reactivo.
- Un **catalizador nucleófilo** aumenta la velocidad de una reacción actuando como un nucleófilo: forma un intermedio creando un enlace covalente con un reactivo.
- La estabilización de una carga por una carga opuesta se llama **catálisis electrostática.**
- La velocidad de una reacción química depende del número de colisiones entre dos moléculas o entre dos grupos de una misma molécula, con suficiente energía y una orientación adecuada, en un determinado periodo de tiempo.
- La mayor parte de los catalizadores biológicos son **enzimas.** El reactivo de una reacción enzimática se llama **sustrato**. La enzima se une selectivamente al sustrato en su **sitio activo**; todas las etapas de formación o ruptura de enlaces se producen mientras está en el sitio activo.
- La especificidad de una enzima por su sustrato es un ejemplo de **reconocimiento molecular**.
- El **ajuste inducido** es el cambio de conformación de la enzima que se produce cuando el sustrato se une a la enzima.
- Hay dos importantes factores que contribuyen a la excepcional capacidad catalítica de las enzimas: 1. Los grupos reactivos se acercan al sitio activo con la orientación adecuada para la reacción. 2. Las cadenas laterales de aminoácido están situadas respecto al sustrato, donde son necesarias para la catálisis y estabilización del estado de transición.
- Las **coenzimas** juegan diversos roles químicos que las cadenas laterales de los aminoácidos no pueden jugar. Algunas funcionan como agentes oxidantes o reductores, otras permiten deslocalizar electrones, otras activan grupos para reacciones posteriores, y otras son buenos nucleófilos o bases fuertes necesarias para alguna reacción.
- Las coenzimas son derivados de las **vitaminas**, que son sustancias necesarias en pequeñas cantidades para el normal funcionamiento del cuerpo y que el cuerpo no puede sintetizar.
- Todas las vitaminas solubles en agua, excepto la vitamina C son precursoras de coenzimas. La vitamina K es la única vitaminas no soluble en agua que es precursora de una coenzima.
- Las **reacciones catabólicas** rompen biomoléculas complejas para suministrar energía y moléculas pequeñas, mientras que las **reacciones anabólicas** requieren energía y controlan la síntesis de biomoléculas complejas.
- **NAD^+** y **FAD** son coenzimas que catalizan reacciones de oxidación.
- **NADPH** y **$FADH_2$** son coenzimas que catalizan reacciones de reducción.
- Toda la química de las **coenzimas de nucleotido piridina** tiene lugar en la posición 4 del anillo de piridina. Toda la química de las **coenzimas de flavina** tiene lugar en el anillo de flavina.
- El **pirofosfato de tiamina** (**TPP**) es la coenzima requerida por las enzimas que catalizan la transferencia de un grupo acilo.
- La **biotina** es la coenzima requerida por las enzimas que catalizan la carboxilación del carbono contiguo al grupo carbonilo.

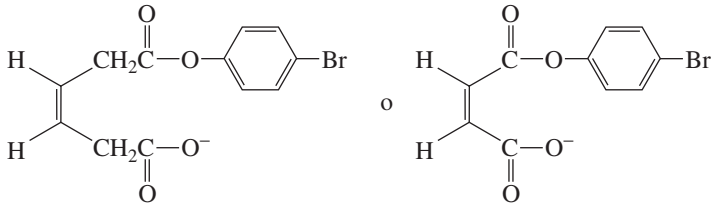
- El **fosfato de piridoxal** (**PLP**) es la coenzima requerida por las enzimas que catalizan ciertas reacciones de aminoácidos, como la descarboxilación, transaminación y racemización.
- En una **reacción de transiminación**, una imina se convierte en otra imina; en una **reacción de transaminación** se transfiere el grupo amino de un sustrato a otra molécula, dejando en su lugar un grupo ceto.
- En una reacción enzimática que requiera la **coenzima B_{12}**, un grupo unido a un carbono se cambia de lugar con un hidrógeno unido al carbono contiguo.
- El **tetrahidrofolato** (**THF**) es la coenzima utilizada por las enzimas que catalizan reacciones que transfieren un grupo de un solo carbono (metil, metileno o formilo), a sus sustratos.
- La **vitamina KH_2** es la coenzima para las enzimas que catalizan la carboxilación del carbono γ de una cadena lateral de glutamato, una reacción imprescindible para la coagulación de la sangre.
- Un **inhibidor suicida** inactiva la enzima participando en el mecanismo catalítico normal.
- Un **inhibidor competitivo** compite con el sustrato por unirse al sitio activo de la enzima.

PROBLEMAS

32. ¿Cuál de los siguientes compuestos eliminará más rápidamente, el HBr de una disolución básica?



33. ¿Qué compuesto formará más rápidamente un anhídrido?

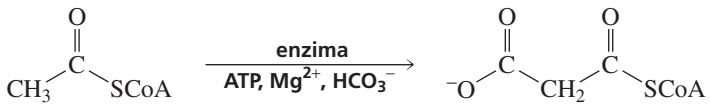


34. ¿De qué vitaminas proceden las siguientes coenzimas?
a. NAD^+ **b.** FAD **c.** fosfato de piridoxal **d.** N^5-metilentetrahidrofolato

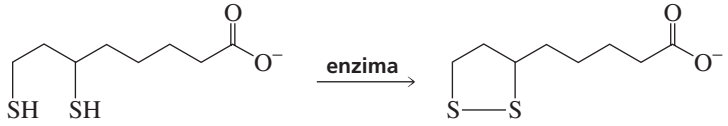
35. Responda las siguientes preguntas:
a. ¿Qué coenzima transfiere un grupo acilo de un sustrato a otro?
b. ¿Cuál es la función de FAD en el complejo dehidrogenasa piruvirato?
c. ¿Cuál es la función de NAD^+ en el complejo dehidrogenasa piruvirato?
d. ¿Qué reacción, necesaria para la coagulación de la sangre, está catalizada por la vitamina KH_2?
e. ¿Qué coenzima se utiliza en reacciones de carboxilación?
f. ¿Qué tipo de sustratos son carboxilados por coenzimas?

36. Para cada una de las siguientes reacciones, diga el nombre de la enzima que cataliza la reacción y la coenzima necesaria.

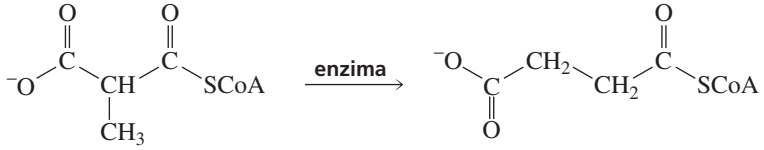
a.

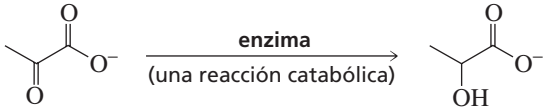


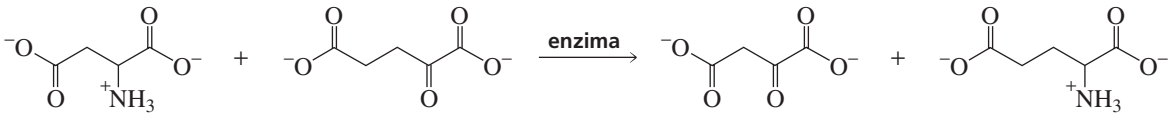
b.

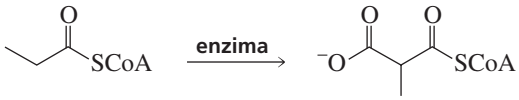


c.



d. 

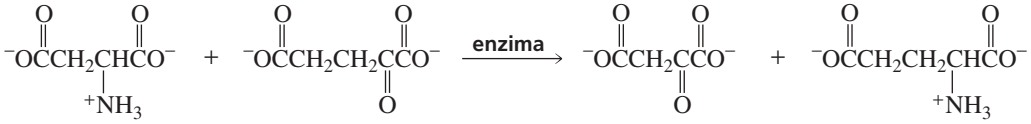
e. 

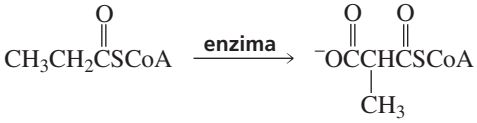
f. 

37. Explique por qué la serina proteasa no cataliza la hidrólisis si el aminoácido en el sitio de hidrólisis es un D-aminoácido- La tripsina, por ejemplo, rompe el C lateral de la L-Arg y L-Lis, pero no el C lateral de la D-Arg y D-Lis.

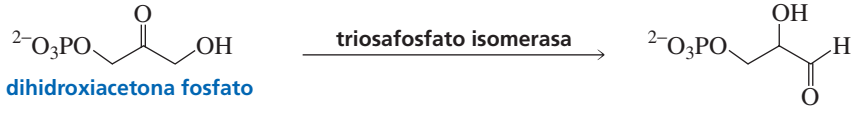
38. ¿Cuál es el producto de la siguiente reacción?

39. Para cada una de las siguientes reacciones enzimáticas, diga la coenzima necesaria:

a. 

b. 

40. La triosafosfato isomerasa (TIM) cataliza la conversión de dihidroxiacetona fosfato a gliceraldehído-3-fosfato. Los grupos catalíticos de la enzima son Glu 165 y His 95. En la primera etapa de la reacción, estos grupos catalíticos actúan como un catalizador básico y ácido, respectivamente. Proponga un mecanismo para la reacción.



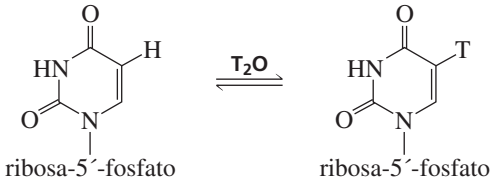
dihidroxiacetona fosfato

gliceraldehído-3-fosfato

41. En la glucólisis, ¿por qué hay que isomerizar la glucosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato antes de la reacción de ruptura con aldolasa?

42. ¿Qué grupos acilo se transfieren en las reacciones enzimáticas que utilizan pirofosfato de tiamina como coenzima? (Ayuda: véanse los problemas 16, 17, 18, 20, 44 y 45).

43. Cuando se disuelve UMP en T_2O, el intercambio de T por H ocurre en la posición 5. Proponga un mecanismo para este intercambio. (T es tritio (^3H), un hidrógeno con tres neutrones).



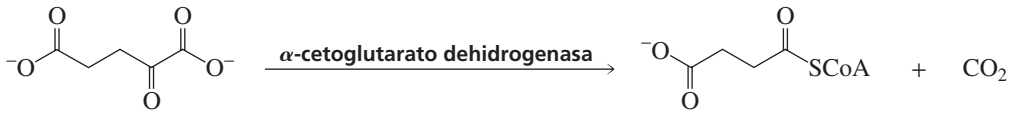
ribosa-5´-fosfato

UMP

ribosa-5´-fosfato

44. La α-cetoglutarato dehidrogenasa requiere cinco coenzimas. Esta enzima es la que convierte el α-cetoglutarato en succinil-CoA, en el ciclo del ácido cítrico.

a. Identifique las coenzimas **b.** Proponga un mecanismo para la reacción.



α-cetoglutarato **succinil-CoA**

45. Cuando se transaminan, los tres aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina) forman compuestos que tienen el aroma característico del sirope de arce. Una enzima denominada «α-ceto ácido con cadena ramificada dehidrogenasa» convierte estos compuestos en ésteres de CoA. La gente que no tiene esta enzima, tiene una enfermedad genética conocida como «enfermedad del jarabe de arce», así llamada porque la orina huele a jarabe de arce.

a. Dibuje los compuestos que huelen como el sirope de arce.
b. Dibuje los ésteres de CoA.
c. La «α-ceto ácido con cadena ramificada dehidrogenasa» tiene cinco coenzimas. Identifíquelas.
d. Sugiera un tratamiento para esta enfermedad.

46. La aldolasa no muestra actividad si se incuba con ácido yodoacético antes de añadir fructosa-1,6-bisfosfato a la mezcla en reacción ¿Cuál es la causa de esta pérdida de actividad?

19 Química Orgánica de las rutas metabólicas

Somos lo que comemos

Las reacciones que los organismos vivos realizan para obtener la energía que necesitan y sintetizar los compuestos que requieren, se conocen colectivamente como ***metabolismo****. El metabolismo se puede dividir en dos partes: catabolismo y anabolismo. Las reacciones catabólicas convierten moléculas complejas de nutrientes en moléculas simples que se pueden utilizar para síntesis. Las reacciones anabólicas sintetizan biomoléculas complejas a partir de moléculas precursoras más simples. Catabolismo viene de la palabra griega katabol, que significa «arrojar».*

Una ruta catabólica es una serie de reacciones secuenciales que convierten a una molécula compleja en moléculas simples. Las rutas catabólicas producen energía. Una ruta anabólica es una serie de reacciones secuenciales que convierten moléculas simples en moléculas complejas. Las rutas anabólicas requieren energía.

catabolismo: *molécula compleja* $\longrightarrow$ *moléculas simples* + *energía*

anabolismo: *moléculas simples* + *energía* $\longrightarrow$ *moléculas complejas*

Es importante recordar que casi todas las reacciones que ocurren en los seres vivos son catalizadas por una enzima. La enzima mantiene los reactivos y cualquier coenzima necesaria en su lugar, orientando los grupos funcionales reaccionantes y las cadenas laterales de los aminoácidos catalíticos de forma que permite que la reacción catalizada por la enzima se lleve a cabo (Sección 18.2).

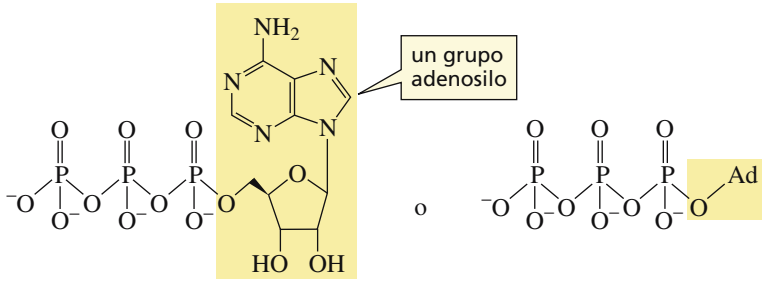
La mayoría de las reacciones descritas en este capítulo son muy conocidas. Si se revisan las secciones que se citan y las reacciones, se puede comprobar que muchas de las reacciones orgánicas realizadas por las células son las mismas reacciones que realizan los químicos en el laboratorio.

Diferencias en el metabolismo

Los humanos no necesariamente metabolizan los compuestos de la misma forma que lo hacen otras especies. Esto se convierte en un verdadero problema cuando se prueban fármacos con animales. Por ejemplo, el chocolate se metaboliza en diferentes compuestos en humanos y en perros. Los metabolitos producidos por los humanos no son tóxicos, mientras que los que se producen en los perros son altamente tóxicos. Se han encontrado diferencias en el metabolismo inclusive dentro de una misma especie. Por ejemplo, la isoniazida (un medicamento contra la tuberculosis) es metabolizada más rápido por los esquimales que por los egipcios. Las investigaciones actuales muestran que los hombres y las mujeres metabolizan los medicamentos de forma diferente. Por ejemplo, se ha encontrado que los opiaceos kappa (una clase de analgésicos) son dos veces más efectivos en mujeres que en hombres.

19.1 EL ATP SE UTILIZA EN REACCIONES DE FOSFORILACIÓN

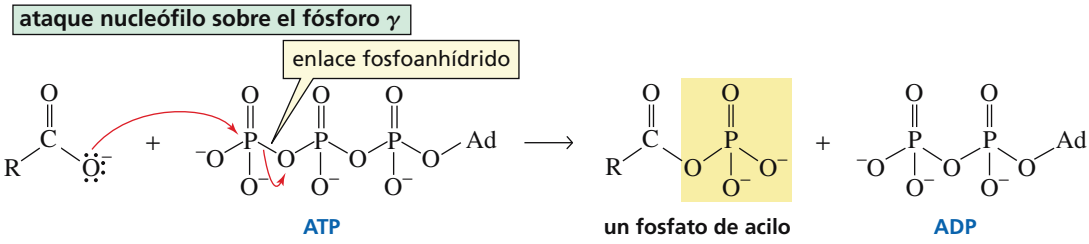
Todas las células requieren energía para vivir y reproducirse. Obtienen la energía que necesitan de nutrientes que convierten en formas químicas de gran utilidad. El almacén de energía química más importante es el **trifosfato de adenosina** (**ATP**). La importancia del ATP en las reacciones biológicas se refleja en su velocidad de reutilización en humanos: cada día, una persona utiliza una cantidad de ATP equivalente a su peso corporal («Ad» representa el grupo de adenosilo)



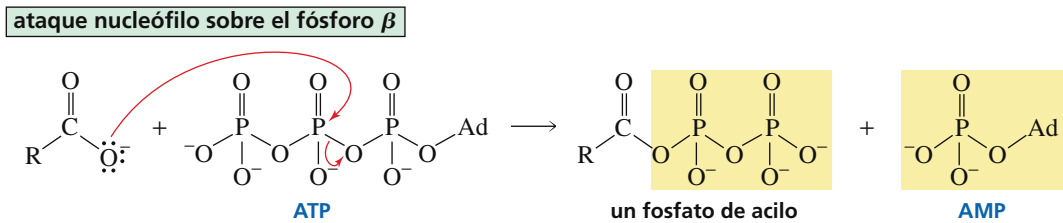
Se ha visto que las reacciones de fosforilación se pueden utilizar para activar un compuesto por una reacción que coloca un buen grupo saliente sobre él (Sección 9.3 y 11.16).

Las reacciones de fosforilación pueden ocurrir en una de las tres formas siguientes. Cada una de ellas involucra una reacción S_N2 que rompe un enlace de anhídrido fosfórico (porque el enlace fosfoanhídrido es más débil que un enlace π).

Un nuecleófilo, como un alcohol o un ion carboxilato, puede atacar el fósforo γ (un fósforo terminal) del ATP, formando un **fosfato de acilo**.

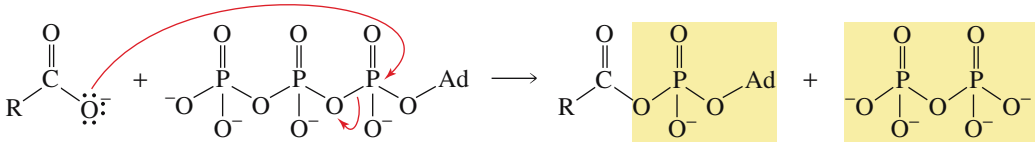


Un nucleófilo puede atacar el fósforo β del ATP, formando un **pirofosfato de acilo**.



Un nucleófilo puede atacar el fósforo α del ATP, formando un **adenilato de acilo**.

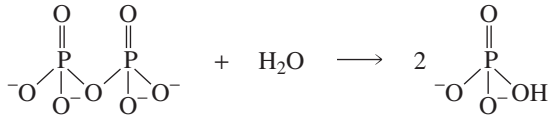
ataque nucleófilo sobre el fósforo α



Cada una de las reacciones anteriores es una reacción S_N2 que coloca un buen grupo saliente mediante un ataque nucleófilo.

> *El ATP proporciona rutas de reacción que introducen un buen grupo saliente para una reacción que no podría ocurrir (o que ocurriría lentamente) con un mal grupo saliente.*

El ataque del nucleófilo sobre uno u otro de los fósforos dependerá de la enzima que catalice la reacción. Obsérvese que cuando un nucleófilo ataca un fósforo γ, el producto secundario es difosfato de adenosina (ADP), pero cuando ataca el fósforo α, el producto secundario es pirofosfato. Cuando se forma el difosfato, este se hidroliza seguidamente a dos cantidades estequiométricas de hidrógeno fosfato. Se ha visto anteriormente que al retirar el producto de reacción de la mezcla en reacción, se favorece la reacción que forma el producto (Sección 5.5).



Por lo tanto, si se requiere que una reacción catalizada enzimáticamente se lleve a término, el nucleófilo debe atacar el fósforo α del ATP. Por ejemplo, tanto la reacción que une subunidades de nucleótido para formar el ADN y ARN, como la reacción que une un aminoácido al ARNt (el primer paso en la traducción del ARN a una proteína) se hacen mediante un ataque nucleófilo sobre el fósforo α (Secciones 21.1 y 21.8). Si estas reacciones no se realizasen completamente, no se preservaría la información genética en el ADN, y las proteínas se sintetizarían con una secuencia incorrecta de aminoácidos.

¿Por qué la naturaleza escogió los fosfatos?

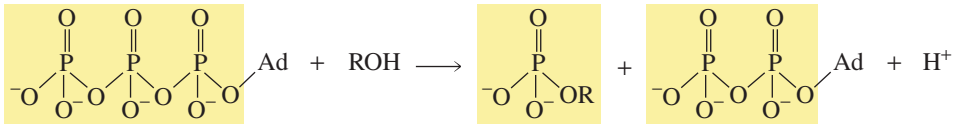
Los anhídridos de ácido fosfórico y los ésteres de ácido fosfórico dominan la química orgánica del mundo biológico, pero los fosfatos son raramente utilizados en la química orgánica de laboratorio. En su lugar se ha visto que los grupos salientes preferidos en las reacciones no biológicas es un ion halogenuro (Sección 8.1).

¿Por qué la naturaleza escogió los fosfatos? Hay muchas razones. Para evitar que una molécula escape por la membrana debería estar cargada; para prevenir que los reactivos nucleófilos se aproximen a una molécula, esta debe estar cargada negativamente; y para unir las bases en el ARN y el DNA, la molécula que se enlaza debe tener dos grupos funcionales (Sección 21.1). El ácido fosfórico con sus tres grupos OH, cumple todos estos requisitos; puede usar dos de sus grupos OH para enlazarse a las bases, y el tercer grupo OH está cargado negativamente a pH fisiológico. Adicionalmente, las reacciones de los nucleófilos con los fosfoanhídridos pueden ser reversibles, lo cual es un atributo importante de muchas reacciones biológicas.

19.2 LOS ENLACES DE FOSFOANHÍDRIDO SON DE «ALTA ENERGÍA»

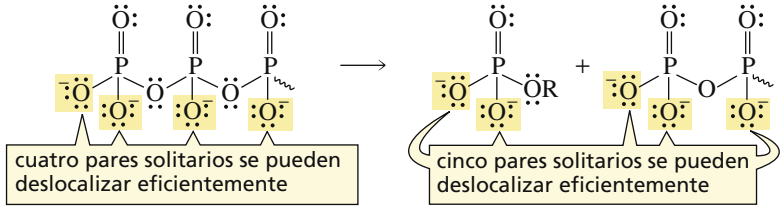
La reacción de un nucleófilo (tal como ROH) con ATP es una reacción muy exergónica. Por tanto, los enlaces fosfoanhídridos se llaman **enlaces de alta energía**. El término alta energía en este contexto significa que se libera mucha energía cuando el enlace fosfoanhídrido se rompe.

¿Por qué es tan exergónica la reacción de un nucleófilo con el ATP? En otras palabras, ¿por qué el valor de $\Delta G^{\circ\prime}$ es tan grande y negativo?* Un valor grande y negativo de $\Delta G^{\circ\prime}$ significa que los productos de la reacción son mucho más estables que los reactivos. Esto se puede apreciar al mirar los reactivos y productos de la siguiente reacción.



Hay tres factores que contribuyen a la gran estabilidad de los productos (el ADP y el fosfato de alquilo) comparados con los reactivos (el ATP y el alcohol):

1. **Mayor repulsión electrostática en el ATP**. A pH fisiológico (7,4), el ATP tiene 3,3 cargas negativas, el ADP tiene 2,8 cargas negativas y el fosfato de alquilo tiene 1,8 cargas negativas. Uno de los grupos OH en cada molécula no está completamente disociado). Debido a que el ATP tiene mayor carga negativa, la repulsión electrostática es mayor en el ATP que en cualquiera de los otros productos. Las repulsiones electrostáticas desestabilizan la molécula.
2. **Mayor estabilización por solvatación en los productos**. Los iones cargados negativamente son estabilizados en disolución acuosa por solvatación (Sección 3.8). Debido a que el reactivo tiene 3,3 cargas negativas, mientras que la suma de la carga de los productos es 4,6 (2,8 + 1,8), hay mayor estabilización por solvatación en los productos que en los reactivos.
3. **Mayor deslocalización electrónica en los productos.** Un par solitario sobre el oxígeno unido a dos átomos de fósforo no se deslocaliza eficientemente porque la deslocalización colocaría una carga parcial positiva sobre el oxígeno. Cuando el enlace de fosfoanhídrido se rompe, uno de esos pares solitarios se deslocaliza de forma eficiente. La deslocalización de electrones estabiliza una molécula (Sección 7.6).



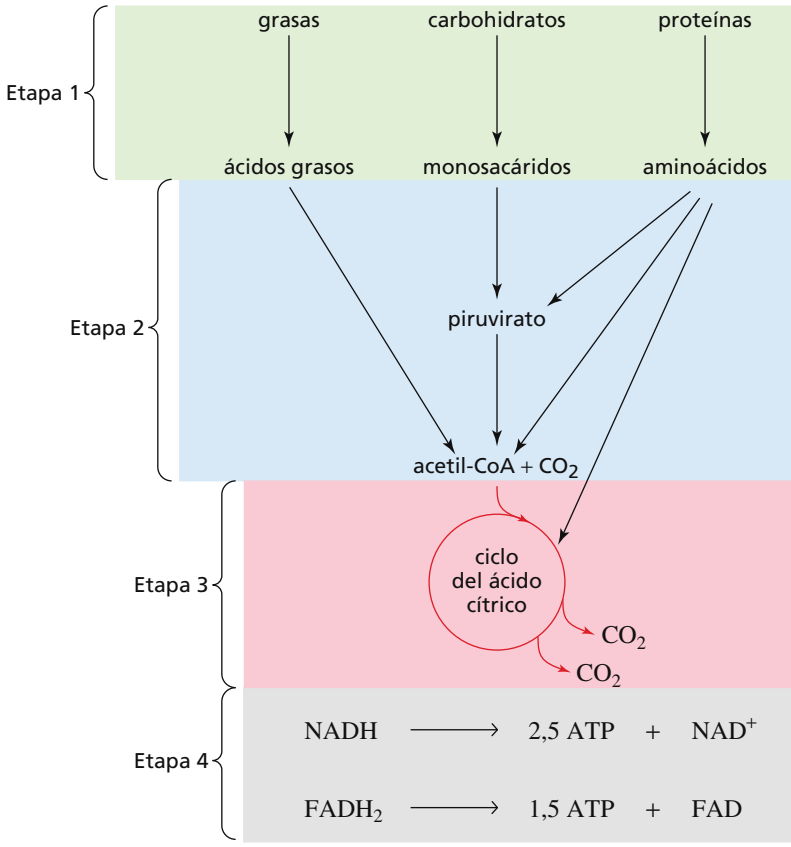
19.3 LAS CUATRO ETAPAS DEL CATABOLISMO

Los reactivos requeridos para todos los procesos de la vida, proceden en última instancia de la dieta. En ese sentido, realmente somos lo que comemos. Los mamíferos necesitan grasas, carbohidratos y proteínas, además de las vitaminas discutidas en el Capítulo 18.

El catabolismo se puede dividir en cuatro etapas (Figura 19.1). La *primera etapa del catabolismo* se llama digestión. En esta etapa, las grasas, carbohidratos y proteínas que consumimos se hidrolizan a ácidos grasos, monosacáridos y aminoácidos respectivamente. Estas reacciones ocurren en la boca, estómago e intestino delgado.

En la *segunda etapa del catabolismo*, los productos obtenidos en la primera etapa (ácidos grasos, monosacáridos y aminoácidos) se convierten en compuestos que pueden entrar en el ciclo del ácido cítrico. Los únicos compuestos que pueden entrar son: (1) los intermediarios del *ciclo del ácido cítrico* (o sea, los compuestos que forman parte del propio ciclo), (2) el *acetil-CoA*, y (3) el *piruvato* (porque se puede convertir en acetil-CoA).

* La prima en $\Delta G^{\circ\prime}$ indica que se han añadido dos parámetros adicionales a la definición de ΔG° en la Sección 5.4: la reacción ocurre en disolución acuosa a pH = 7, y la concentración de agua se supone constante.

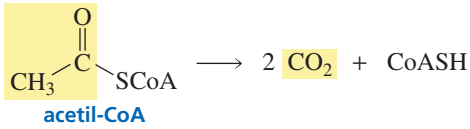


En la primera etapa del catabolismo, las grasas, carbohidratos y proteínas se hidrolizan a ácidos grasos, monosacáridos y aminoácidos.

En la segunda etapa del catabolismo, los productos obtenidos en la primera etapa se convierten en compuestos que pueden entran en el ciclo del ácido cítrico.

◀ Figura 19.1
Las cuatro etapas del catabolismo: 1. digestión, 2. conversión de los productos de la primera etapa en productos que puedan entrar en el ciclo del ácido cítrico 3. El ciclo del ácido cítrico y 4. fosforilación oxidativa.

La *tercera etapa del catabolismo* es el ciclo del ácido cítrico. En este ciclo, el grupo acetilo de cada molécula de acetil-CoA se convierte en dos moléculas de CO_2.



El ciclo del ácido cítrico es la tercera etapa del catabolismo.

Se ha visto que las células obtienen la energía que necesitan utilizando moléculas de nutrientes para producir ATP. Solo una pequeña porción de ATP se forma en las primeras tres etapas del catabolismo, la mayoría del ATP se forma en la cuarta etapa, (esto se podrá apreciar mejor cuando se finalice el capítulo y se comparen las respuestas de los Problemas 34-37).

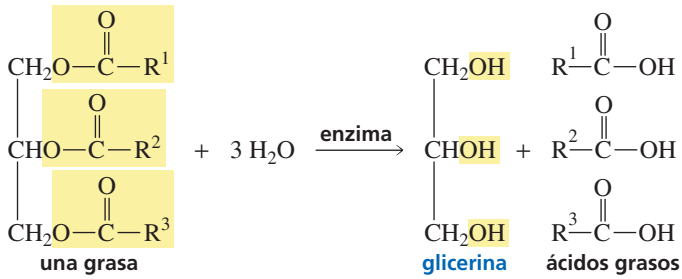
Se verá que muchas reacciones catabólicas son reacciones de oxidación. En la *cuarta etapa del catabolismo*, todas las moléculas de NADH formadas en alguna de las etapas previas del catabolismo (formadas cuando el NAD^+ se utiliza para realizar reacciones de oxidación) se convierten a 2,5 moléculas de ATP en un proceso llamado *fosforilación oxidativa*. La fosforilación oxidativa también convierte todas las moléculas de $FADH_2$ formadas en las etapas previas de catabolismo (cuando el FAD se utiliza en una reacción de oxidación) a 1,5 moléculas de ATP. Así, la mayoría de energía (ATP) que aportan las grasas, los carbohidratos y las proteínas se obtienen en la cuarta etapa del catabolismo.

La fosforilación oxidativa es la cuarta etapa del catabolismo.

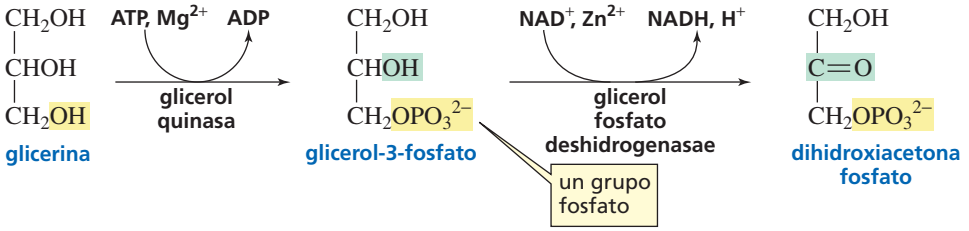
Las células convierten los nutrientes en ATP.

19.4 EL CATABOLISMO DE LAS GRASAS

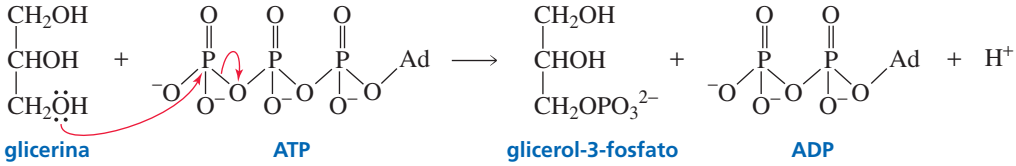
En la primera etapa del catabolismo de las grasas, los tres grupos éster de las grasas se hidrolizan por una reacción enzimática a glicerina y tres moléculas de ácido graso (Sección 11.7).



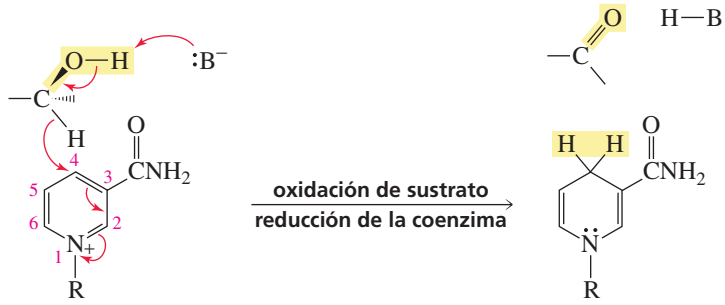
La siguiente secuencia de reacciones muestra lo que la pasa a la glicerina, uno de los productos de la reacción precedente, en la segunda etapa del catabolismo. Obsérvese que cuando se escriben las reacciones bioquímicas, se muestran únicamente las estructuras del reactivo principal y el producto principal. Los nombres de los otros reactivos y productos se abrevian y se colocan sobre una flecha curva que cruza la flecha de la reacción.



- En la primera etapa, un grupo OH de la glicerina reacciona con ATP para formar glicerol-3-fosfato; el mecanismo se muestra a continuación. La enzima que cataliza esta reacción se denomina glicerol quinasa. Una quinasa es una enzima que coloca un grupo fosfato sobre su sustrato; así, la glicerol quinasa coloca un grupo fosfato sobre la glicerina. Obsérvese que esta enzima requiere ATP y también Mg^{2+} (Sección 11.16).



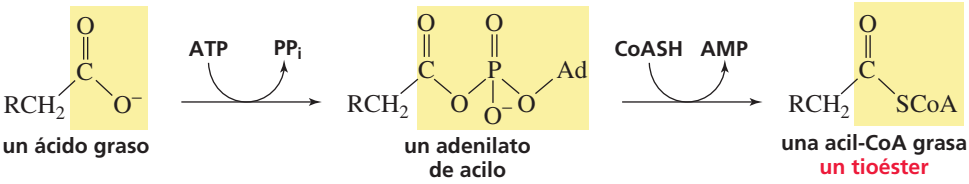
- En la segunda etapa, el grupo alcohol secundario del glicerol-3-fosfato se oxida por el NAD^+ a cetona. La enzima que cataliza esta reacción se denomina glicerol fosfato deshidrogenasa. Una *deshidrogenasa* es una enzima que oxida su sustrato (Sección 18.7). Se ha visto que cuando un sustrato se oxida por NAD^+, el sustrato dona un ion hidruro a la posición 4 del anillo de piridinio (Sección 18.7).



El producto de la secuencia de reacciones en dos etapas es la dihidroxiacetona fosfato, que es uno de los compuestos intermedios de la glucólisis, por lo que puede entrar en la ruta directamente y ser desdoblada más adelante.

Ahora, se verá cómo los ácidos grasos, los otros productos formados de la hidrólisis de las grasas, se metabolizan. Antes de que un ácido graso se pueda metabolizar, debe ser activado. Se ha visto que un ácido carboxílico se puede activar en una célula al ser

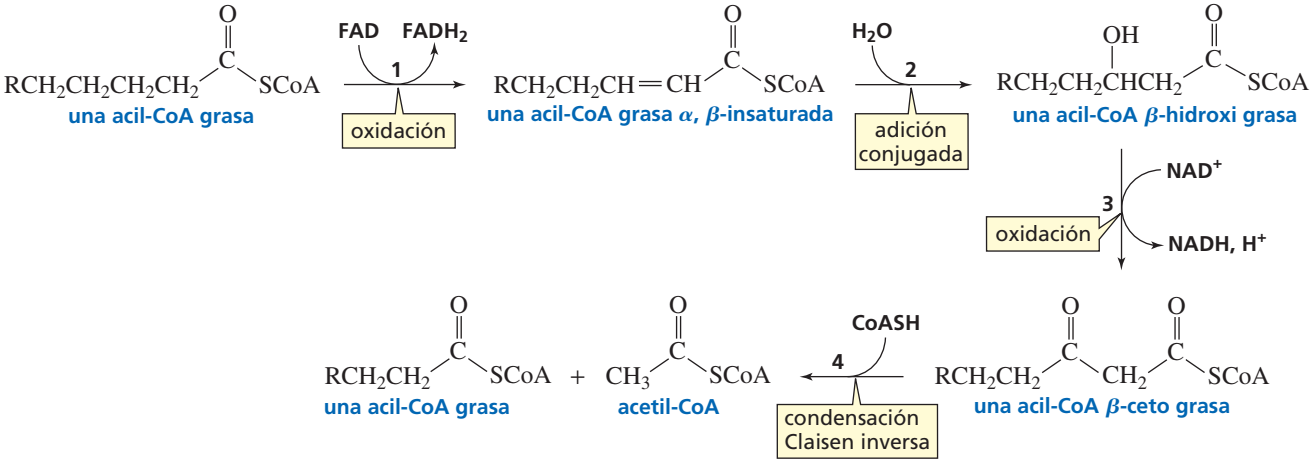
convertido primeramente en un adenilato de acilo, lo cual ocurre cuando el ion carboxilato ataca el fósforo α del ATP. El adenilato de acilo reacciona luego con la coenzima A en una reacción de sustitución nucleófila de acilo para formar un tioéster (Sección 11.16).



La acil-CoA grasa se convierte a acetil-CoA en una ruta repetitiva de cuatro etapas llamada β-oxidación. Cada paso a través de estas series de cuatro reacciones retira dos carbonos de la acil-CoA grasa hasta convertirla en acetil-CoA (Figura 19.2). Cada una de las reacciones está catalizada por una enzima diferente.

1. La primera reacción es una reacción de oxidación que arranca un hidrógeno de los carbonos α y β, formando una acil-CoA α,β-insaturada. El agente oxidante es FAD; el mecanismo de esta reacción se mostró en la Sección 18.8. Se ha encontrado que la enzima que cataliza esta reacción es deficiente en un 10% de los bebés que experimentan el síndrome de muerte súbita infantil, una condición en la cual un bebe aparentemente saludable muere, generalmente mientras duerme. La glucosa es el combustible principal de la célula después de una comida, pero después, las células se cambian a una combinación de glucosa y ácidos grasos. La incapacidad de oxidar estos ácidos grasos puede ser la causa de este problema infantil.

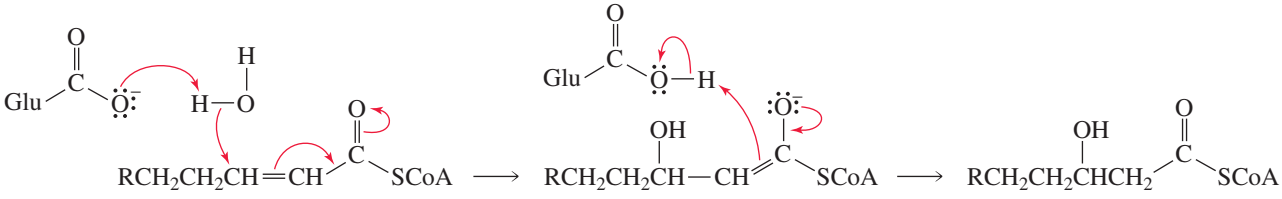
β-Oxidación



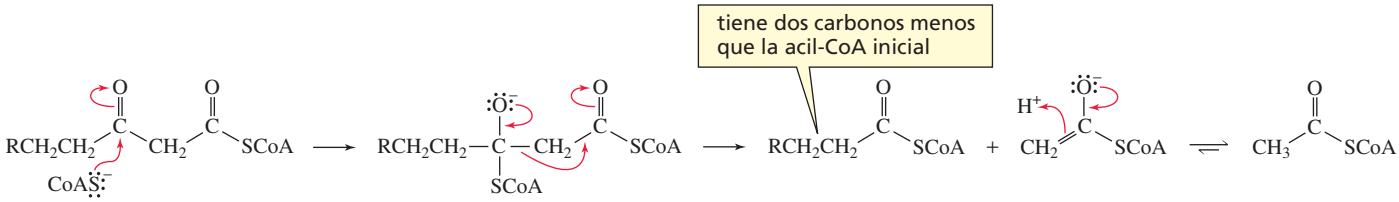
▲ Figura 19.2

En la β-oxidación, se repite una serie de cuatro reacciones catalizadas por enzimas hasta que toda la molécula de acil-CoA se convierte en moléculas de acetil-CoA. Las enzimas que catalizan las reacciones son 1. Acil-CoA deshidrogenasa; 2. Enoil-CoA hidratasa; 3. 3-L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y 4. β-cetoacil-CoA tiolasa.

2. La segunda reacción, cuyo mecanismo se muestra a continuación, es la adición conjugada de agua a la acil-CoA α,β-insaturada (Sección 12.10). Una cadena lateral de glutamato de la enzima retira un protón del agua, convirtiéndolo en un nucleófilo mejor; el ion enolato se protona por el ácido glutámico.



3. La tercera reacción es otra reacción de oxidación: la molécula de NAD^+ oxida el alcohol secundario a cetona. Debe recordarse que el mecanismo para todas las oxidaciones por NAD^+ involucra la donación de un ion hidruro del sustrato a la posición 4 del anillo de piridinio de la molécula de NAD^+ (Sección 18.7).
4. La cuarta reacción es una condensación Claisen inversa (Sección 13.8), seguida por la conversión del ion enolato a un tautómero ceto (Sección 13.3). El mecanismo para esta reacción se muestra a continuación. El producto final es acetil-CoA y una acil-CoA *con dos carbonos menos* que la acil-CoA inicial.



Los ácidos grasos se convierten en moléculas de acetil-CoA.

Las cuatro reacciones se repiten, formando otra molécula de acetil-CoA y una acil-CoA grasa que es ahora cuatro carbonos más corta de lo que era al principio. Cada vez que se completa la serie de cuatro reacciones, se retiran dos carbonos (como acetil-CoA) de la acil-CoA grasa. La serie de reacciones se repite hasta que todo el ácido graso se ha convertido en moléculas de acetil-CoA. En la Sección 19.8, se verá como la acetil-CoA entra en el ciclo del ácido cítrico.

PROBLEMA 1♦

El ácido palmítico es un ácido graso saturado de 16 carbonos. ¿Cuántas moléculas de acetil-CoA se forman de una molécula de ácido palmítico?

PROBLEMA 2♦

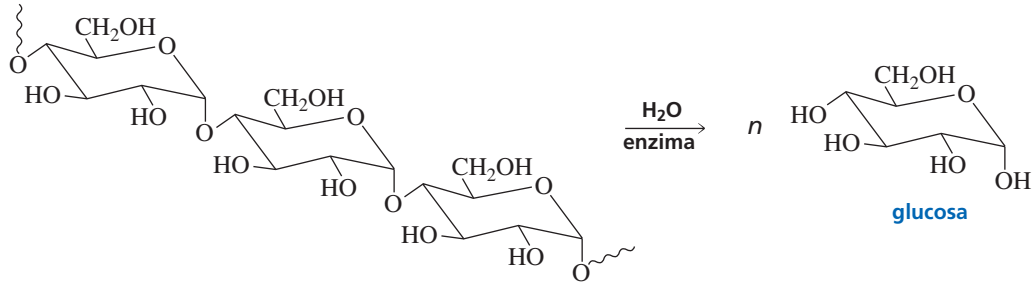
¿Cuántas moléculas de NADH se forman de la β-oxidación de una molécula de ácido palmítico?

PROBLEMA 3♦

¿Por qué el grupo OH ataca el carbono β antes que el carbono α en una segunda reacción de la β-oxidación de las grasas? (Ayuda: ver Sección 12.10).

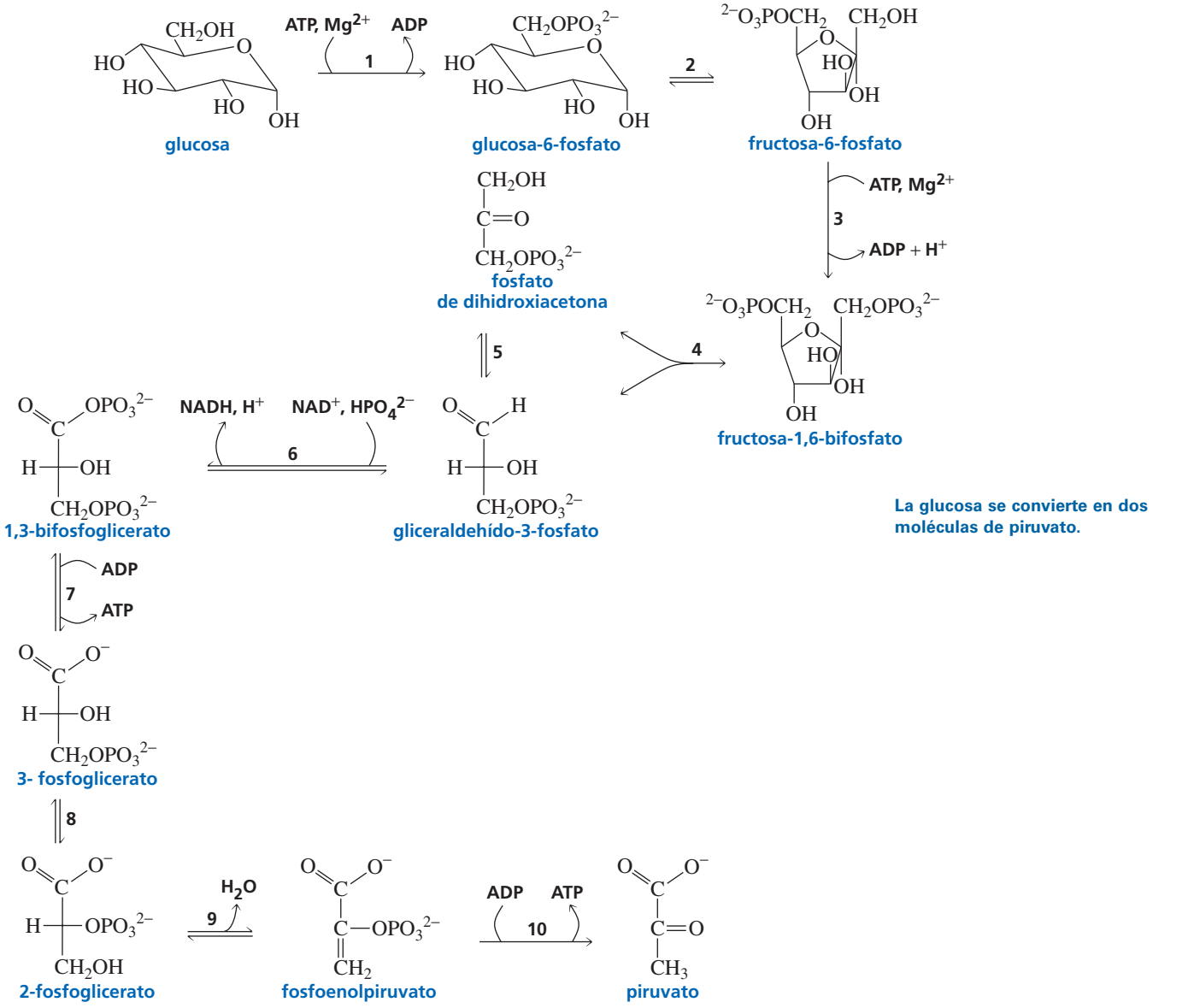
19.4 EL CATABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

En la primera etapa del catabolismo de carbohidratos, los enlaces glicosídicos que retienen las subunidades de glucosa juntas como acetales se hidrolizan por una reacción catalizada por una enzima, formando moléculas individuales de glucosa (Sección 16.10).



En la segunda etapa del catabolismo, cada molécula de glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato en una serie de 10 reacciones conocidas como **glucólisis** o *ruta glucolítica* (Figura 19.3).

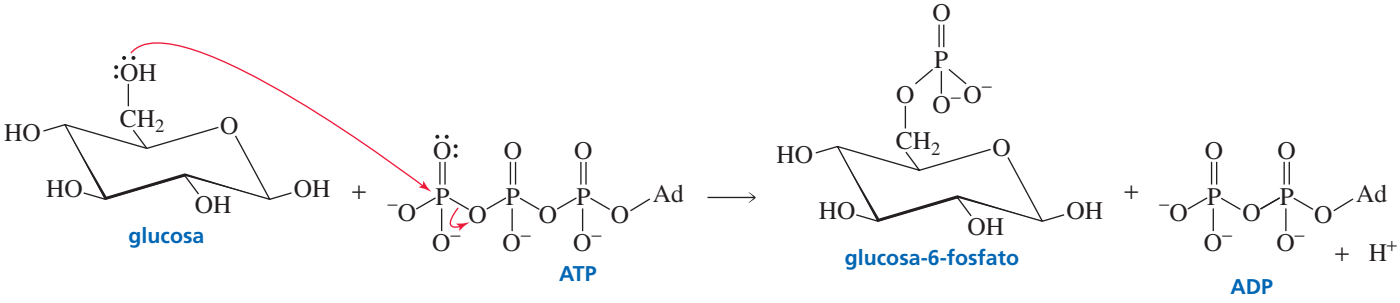
Glucólisis



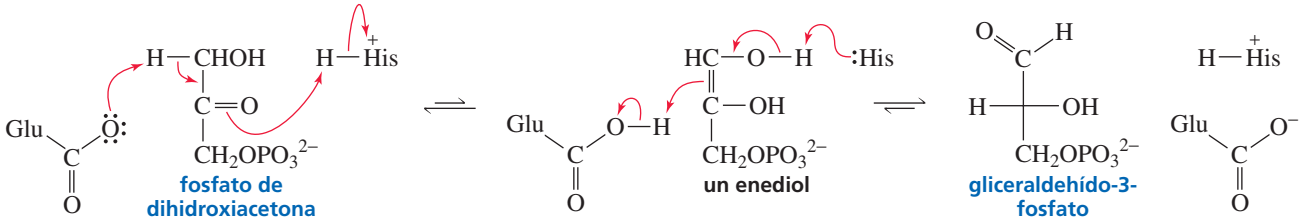
▲ Figura 19.3

La glucólisis, es una serie de reacciones catalizadas por enzimas responsable de convertir un mol de glucosa en 2 mol de piruvato. Las enzimas que catalizan las reacciones son: 1. hexoquinasa; 2. fosfoglucosa isomerasa; 3. fosfofructoquinasa; 4. aldolasa; 5. triosa fosfato isomerasa 6. gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; 7. fosfoglicerato quinasa; 8. fosfoglicerato mutasa; 9. enolasa y 10. piruvato quinasa.

1. En la primera reacción, la glucosa se convierte en glucosa-6-fosfato por un ataque al fósforo γ del ATP (Sección 19.1).



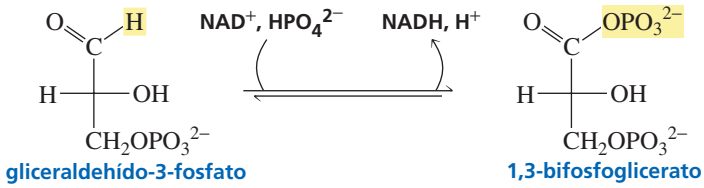
2. La glucosa-6-fosfato se isomeriza después a fructosa-6-fosfato, una reacción cuyo mecanismo se examinó en la Sección 18.4.
3. En la tercera reacción, el ATP coloca un segundo grupo fosfato sobre la fructosa-6-fosfato, formando fructosa-1,6-bifosfato. El mecanismo de esta reacción es el mismo que el que convierte la glucosa en glucosa-6-fosfato.
4. La cuarta reacción es una adición aldólica inversa. El mecanismo de esta reacción se estudió en la Sección 18.5.
5. La dihidroxiacetona fosfato, producida en la cuarta reacción, forma un enediol que después forma gliceraldehído-3-fosfato (si el grupo OH en C-1 es el que tautomeriza en carbonilo de tipo aldehído) o modifica la dihidroxiacetona fosfato (si el grupo OH en C-2 es el que se tautomeriza en una cetona).



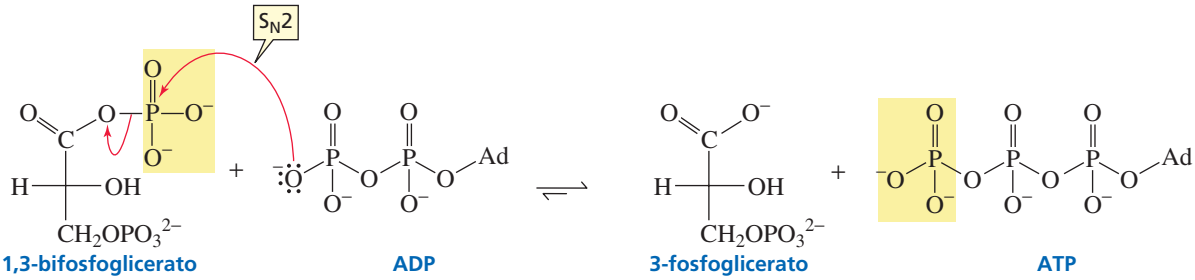
El mecanismo de esta reacción muestra que una cadena lateral de un glutamato de la enzima arranca un protón del carbono α, y una cadena lateral de una histidina arranca un protón de un grupo OH del C-1, y el ácido glutámico se protona en C-2. Compare este mecanismo con la transposición del enediol en la Sección 16.5.

Debido a que cada molécula de glucosa se convierte en una molécula de gliceraldehído-3-fosfato *y* una molécula de fosfato de dihidroxiacetona, y cada molécula de fosfato de dihidroxiacetona se convierte en gliceraldehído-3-fosfato, desde una perspectiva global, una molécula de glucosa se convierte en dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato.

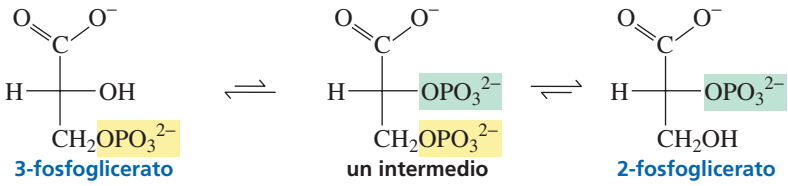
6. El grupo aldehído del gliceraldehído-3-fosfato se oxida por el NAD^+, formando 1,3-bifosfoglicerato. En esta reacción, el aldehído se oxida a ácido carboxílico, y después forma un éster con el ácido fosfórico. Este mecanismo de reacción se vió en la Sección 18.7.



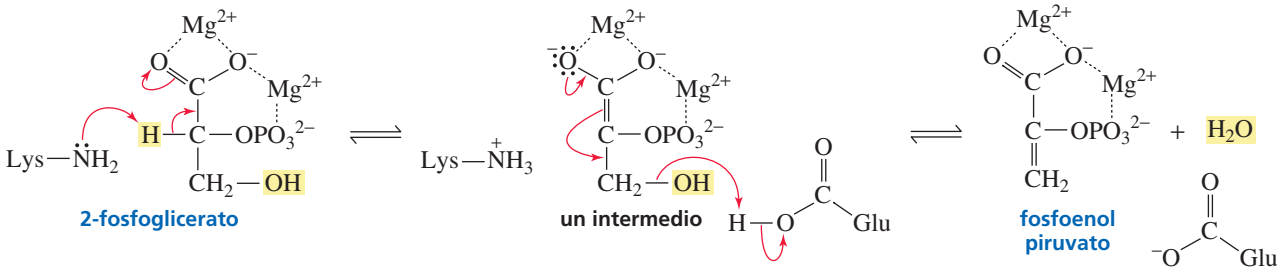
7. En la séptima reacción, se transfiere un grupo fosfato del 1,3-bifosfoglicerato al ADP rompiendo el enlace anhídrido.



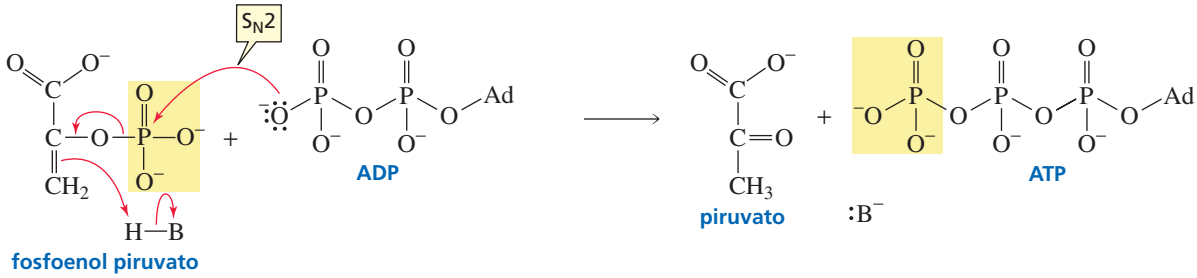
8. La octava reacción es una isomerización en la cual el 3-fosfoglicerato se convierte a 2-fosfoglicerato. La enzima que cataliza esta reacción tiene un grupo fosfato unido a la cadena lateral que lo transfiere a la posición 2 del 3-fosfoglicerato para formar un intermedio con dos grupos fosfato. El intermedio transfiere de nuevo el grupo fosfato de su posición 3 a la cadena lateral de la enzima.



9. La novena reacción es una reacción de deshidratación que forma fosfoenol piruvato. Una cadena lateral de lisina arranca un protón del carbono α. Dos iones de magnesio aumentan la acidez del protón estabilizando la base conjugada. El grupo OH del intermedio se protona por una cadena lateral de un ácido glutámico, lo que convierte al grupo OH en un mejor grupo saliente (Sección 9.2).

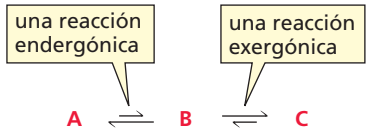


10. En la última reacción, el fosfoenol piruvato transfiere un grupo fosfato al ADP, formando piruvato y ATP.



Fosforilar la glucosa en la primera reacción de la glucólisis, y fosforilar la fructosa-6-fosfato en la tercera reacción no hace a la glucosa o la fructosa-6-fosfato más reactiva. El propósito de la fosforilación es colocar un grupo sobre cada uno de los compuestos para que la enzima lo reconozca (y reconozca los subsecuentes intermedios formados en la glucólisis) de manera que se puedan unir al sitio activo. Las dos moléculas de ATP que se usan para poner estas «manijas» sobre las moléculas de azúcar, se reestructuran en el último paso de la glucólisis: concretamente, en la conversión de dos moléculas de fosfoenol piruvato en dos moléculas de piruvato y dos moléculas de ATP.

De forma general la glucólisis es exergónica, pero todas las reacciones en la ruta no son en si mismas exergónicas. Por ejemplo, la conversión de gliceraldehído-3-fosfato a 1,3-bifosfoglicerato (la sexta reacción de A a B como se muestra a continuación) es una reacción endergónica. Sin embargo la siguiente reacción (conversión de 1,3-bifosfoglicerato a 3-fosfoglicerato; B a C) es muy exergónica. Por consiguiente, cuando la segunda reacción convierte B en C, la primera reacción repondrá la concentración de equilibrio de B. Se debe recordar que a una reacción endergónica seguida de una reacción exergónica se les llama **reacciones acopladas** (Sección 5.5).



PROBLEMA 4

Dibuje el mecanismo de la tercera reacción en la glucólisis: la reacción de fructosa-6-fosfato con ATP para formar fructosa-1,6-bifosfato.

PROBLEMA 5♦

a. ¿Qué etapas de la glucólisis consumen ATP? **b.** ¿Qué etapas en la glucólisis producen ATP?

PROBLEMA 6

La oxidación de gliceraldehído-3-fosfato a 1,3-bifosfoglicerato es una reacción endergónica, pero el flujo a través de este punto de la glucólisis procede de forma suave. ¿Cómo se puede superar esta desfavorable constante de equilibrio?

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Cálculo de la producción de ATP

¿Cuántas moléculas de ATP se obtienen de cada molécula de glucosa que es metabolizada a piruvato?

Primero, se necesita contar el número de moléculas de ATP usadas para convertir la glucosa a piruvato. Se ha visto que se usan dos: una para formar glucosa-6-fosfato y otra para formar la fructosa-1,6-bifosfato.

Después, es preciso saber cuántas moléculas de ATP se forman. Cada gliceraldehído-3-fosfato que se metaboliza a piruvato forma dos moléculas de ATP. Debido a que cada molécula de glucosa forma dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato, se forman cuatro moléculas de ATP de cada molécula de glucosa. Al sustraer las dos moléculas usadas, se descubre que cada molécula de glucosa que se metaboliza a piruvato forma dos moléculas de ATP.

Ahora se puede continuar con el Problema 7.

PROBLEMA 7♦

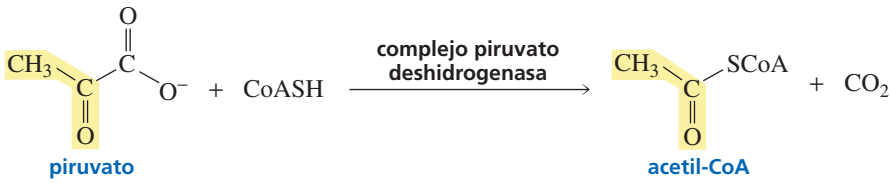
¿Cuántas moléculas de NAD^+ se requieren para convertir una molécula de glucosa a piruvato?

19.6 EL DESTINO DEL PIRUVATO

Se ha visto que el NAD^+, que las células tienen en cantidad limitada, se utiliza como un agente oxidante en la glucólisis. Si la glucólisis continúa, el NADH producido debe ser oxidado de vuelta a NAD^+. De otra forma no existirá NAD^+ disponible como agente oxidante.

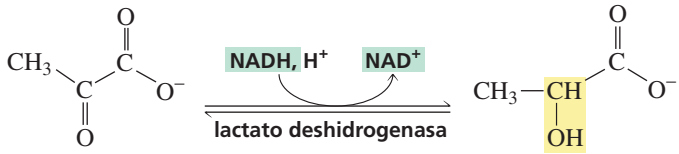
En condiciones normales (aeróbicas, o sea, en presencia de oxígeno), el oxígeno oxida el NADH de vuelta a NAD^+ (esto ocurre en *la cuarta etapa del catabolismo*) y el piruvato (el producto de la glucólisis) se convierte a acetil-CoA, el cual entra después en el ciclo del ácido cítrico.

La conversión de piruvato a acetil-CoA ocurre mediante una serie de reacciones catalizadas por un complejo de tres enzimas y cinco coenzimas, conocido de forma colectiva como complejo piruvato deshidrogenasa. El resultado global de esta serie de reacciones es la transferencia de un grupo acetilo del piruvato a la coenzima A (CoASH). Se han estudiado los mecanismos de estas reacciones en la Sección 18.9.



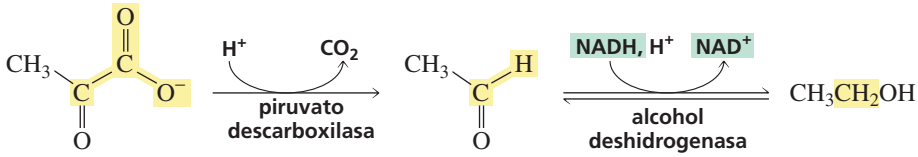
Cuando hay bajos niveles de oxígeno, como cuando una actividad física intensa consume gran parte del oxígeno disponible en las células del músculo, el piruvato (producto

de la glucólisis) oxida al NADH de nuevo a NAD^+. En el proceso, el piruvato se reduce a lactato (ácido láctico). La necesidad de reabastecerse de oxígeno es la razón por la que se respira más intensamente durante el ejercicio.



piruvato lactato

A pesar de que el piruvato se reduce a lactato en condiciones anaerobias (libres de oxígeno) en los animales, tiene un destino diferente en la levadura: se descarboxila a acetaldehído por la piruvato descarboxilasa (una enzima que no esta presente en los animales). Este mecanismo de reacción se estudió en la Sección 18.10.



piruvato acetaldehído etanol

En este caso, el acetaldehído es el compuesto que oxida el NADH de nuevo a NAD^+ y en el proceso se reduce a etanol. Esta reacción se ha utilizado por la humanidad durante miles de años para producir vino, cerveza y otras bebidas fermentadas. (Obsérvese que los nombres de las enzimas se pueden referir a la reacción directa o la reacción inversa. Por ejemplo, la alcohol deshidrogenasa se refiere a la reacción inversa.

PROBLEMA 8♦

Sugiera un nombre para la alcohol deshidrogenasa que se refiera a la reacción directa, es decir, la conversión de acetaldehído a etanol.

PROBLEMA 9♦

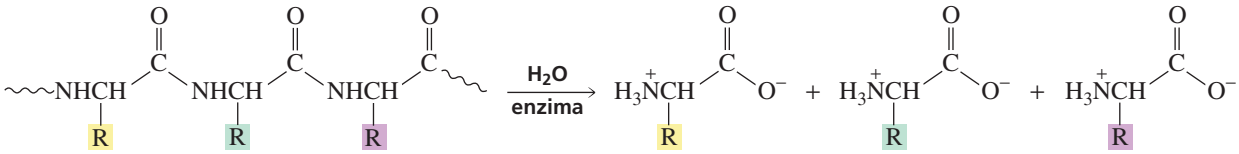
¿Qué grupo funcional del piruvato se reduce cuando el piruvato se convierte en lactato?

PROBLEMA 10

Proponga un mecanismo para la reducción de acetaldehído por NADH a etanol. (Ayuda: ver Sección 18.1).

19.7 EL CATABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS

En la primera etapa del catabolismo de proteínas, las proteínas se hidrolizan a aminoácidos en una reacción catalizada enzimáticamente.



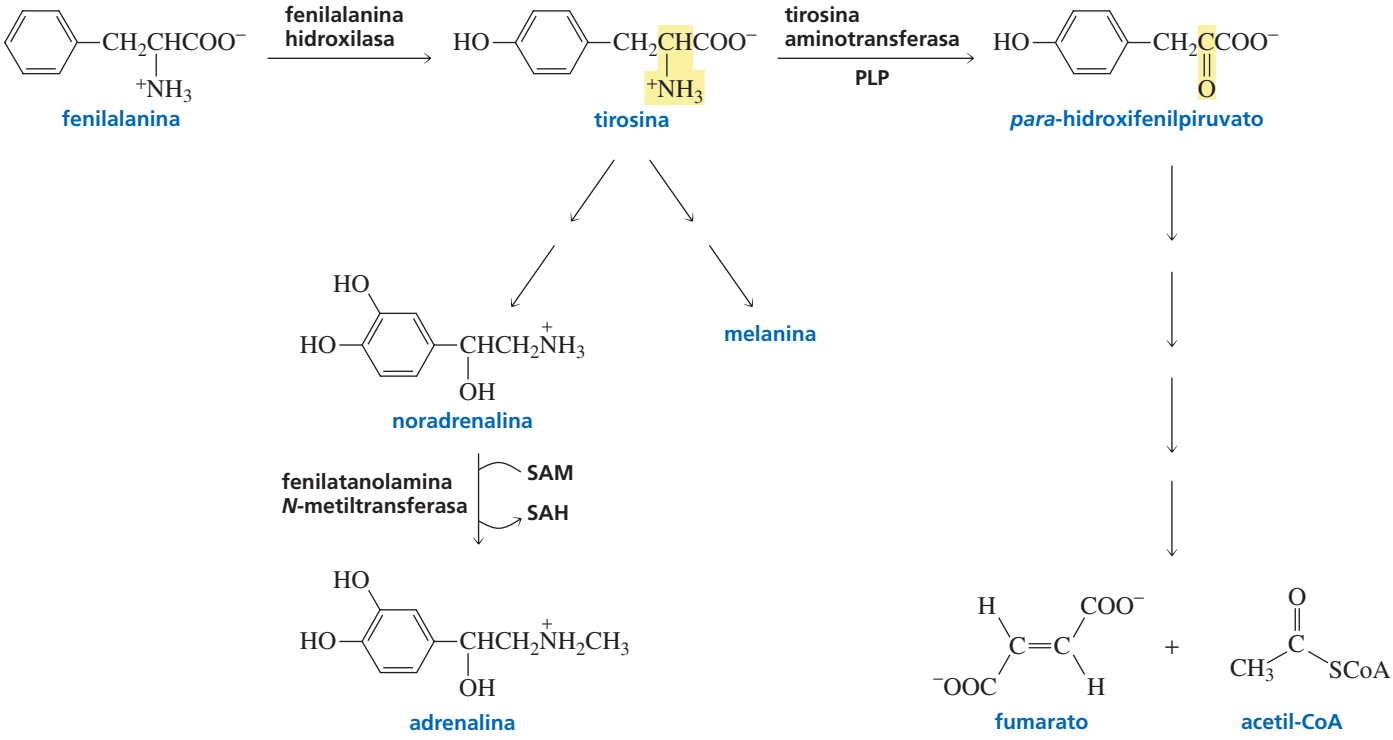
proteína aminoácidos

En la segunda etapa del catabolismo, los aminoácidos se convierten a acetil-CoA, piruvato y/o intermedios del ciclo del ácido cítrico, dependiendo del aminoácido. Los productos de la segunda etapa del catabolismo pueden entrar entonces al ciclo del ácido cítrico (la tercera etapa del catabolismo) y son posteriormente metabolizados.

Los aminoácidos se convierten a acetil-CoA, piruvato, y/o intermedios del ciclo del ácido cítrico.

A manera de ejemplo del metabolismo de un aminoácido, se mostrará el catabolismo de la fenilalanina (Figura 19.4). La fenilalanina es uno de los aminoácidos esenciales, por lo que debe estar incluido en nuestra dieta (Sección 17.1). La enzima fenilalanina hidroxilasa convierte a la fenilalanina en tirosina. Por tanto, la tirosina no es un aminoácido esencial, a menos que la dieta carezca de fenilalanina.

La primera reacción en el catabolismo de la mayoría de los aminoácidos es la transaminación, una reacción que requiere la coenzima fosfato de piridoxal (PLP por sus siglas en inglés). Se ha visto que la transaminación reemplaza un grupo amino con un grupo cetona (Sección 18.11). El *para*-hidroxifenilpiruvato, el producto de la transaminación de la tirosina, se convierte por una serie de reacciones a fumarato y acetil-CoA.



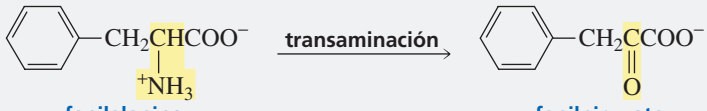
▲ Figura 19.4
Catabolismo de la fenilalanina.

El fumarato es un intermedio del ciclo del ácido cítrico, por lo que puede entrar directamente en el ciclo del ácido cítrico. Se verá en la Sección 19.8 que la acetil-CoA es el único compuesto que no es intermedio en el ciclo del ácido cítrico que puede entrar al ciclo del ácido cítrico. Se debe recordar que cada una de las reacciones en esta ruta catabólica es catalizada por una enzima diferente.

Además de ser usados para energía, los aminoácidos que ingerimos también se usan para la síntesis de proteínas y para la síntesis de otros compuestos que el cuerpo necesita. Por ejemplo, la tirosina se utiliza para sintetizar neurotransmisores (noradrenalina y adrenalina) y la melanina, es el compuesto responsable de la pigmentación del cabello y de la piel. Se debe recordar que la S-adenosilmetionina (SAM) es el agente metilante que convierte a la adrenalina en noradrenalina (Sección 9.12).

Fenilcetonuria (PKU): un error congénito del metabolismo

Alrededor de uno de cada 20.000 bebés nace sin fenilalanina hidroxilasa, la enzima que convierte la fenilalanina a tirosina. Esta enfermedad genética se llama fenilcetonuria (PKU). Sin la fenilalanina hidroxilasa, la fenilalanina se acumula; cuando alcanza una alta concentración, se transamina a fenilpiruvato, un compuesto que interfiere con el desarrollo normal del cerebro. Los altos niveles de fenilpiruvato encontrados en la orina dan nombre a esta enfermedad.



fenilalanina — fenilpiruvato

Dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, todos los bebés nacidos en Estados Unidos son sometidos a pruebas para detectar si existen altos niveles de fenilalanina séricos, lo cual indica si existe una acumulación de fenilalanina causada por la ausencia de la fenilalanina hidroxilasa. Los bebes con altos niveles son sometidos inmediatamente a una dieta baja en fenilalanina y rica en tirosina. Mientras los niveles de fenilalanina se mantengan bajo un cuidadoso control durante los primeros 5 a 10 años de vida, el niño no experimentará efectos adversos. Quizá haya leído las advertencias de los envases de comidas que contienen NutraSweet, anunciando que contiene fenilalanina (Se debe recordar que este edulcorante es un éster metílico de un dipéptido de L-aspartato y L-fenilalanina; ver página 563).

Si la fenilalanina no se controla en la dieta, entonces el bebé será severamente afectado por un retardo mental cuando tenga unos pocos meses de edad. Los niños que no son tratados tienen piel pálida y un cabello más claro que los demás miembros de su familia, porque sin tirosina, no pueden sintetizar melanina, un pigmento de la piel y el cabello. La mitad de los fenilcetonúricos sin tratar mueren en torno a los 20 años. Cuando una mujer con PKU queda embarazada, debe volver a la dieta baja en fenilalanina que tenía cuando era niña, porque los altos niveles de fenilalanina pueden causar un desarrollo anormal del feto.

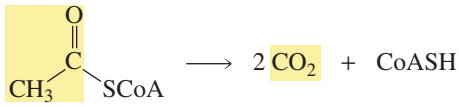
PROBLEMA 11♦

¿Qué compuesto se forma cuando se transamina la alanina?

19.8 CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

El **ciclo del ácido cítrico** (tercera etapa del catabolismo) es una serie de ocho reacciones en las que el grupo acetilo de cada molécula de acetil-CoA (formada por el catabolismo de grasas, carbohidratos y aminoácidos) se convierte a dos moléculas de CO_2 (Figura 19.5).

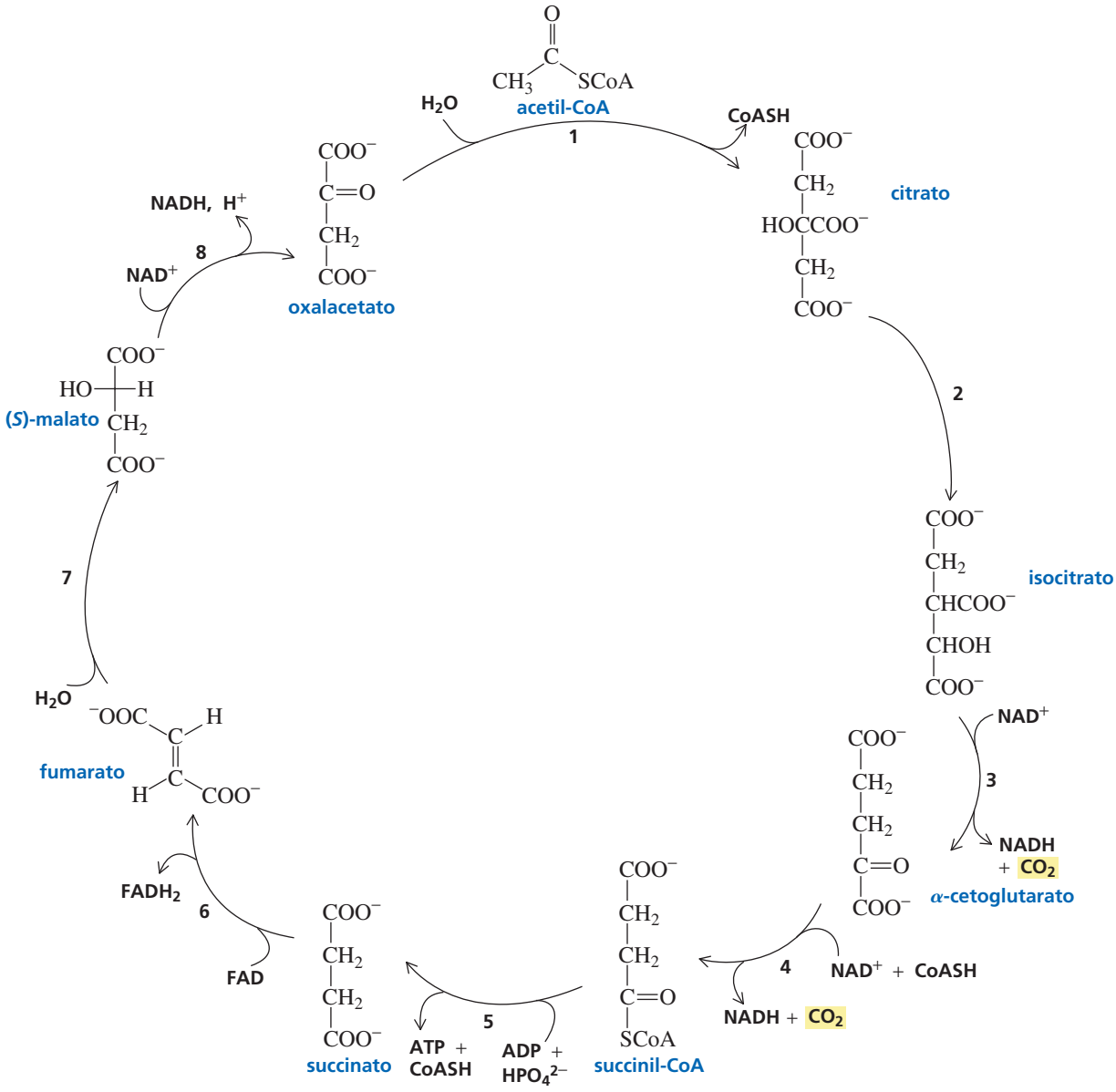
El grupo acetilo de cada molécula de acetil-CoA que entra al ciclo del ácido cítrico se convierte en dos moléculas de CO_2.



La serie de reacciones se llama ciclo porque, a diferencia de las reacciones de otras rutas metabólicas, comprende un bucle cerrado en el cual el producto de la octava reacción (oxalacetato) es el reactivo de la primera reacción.

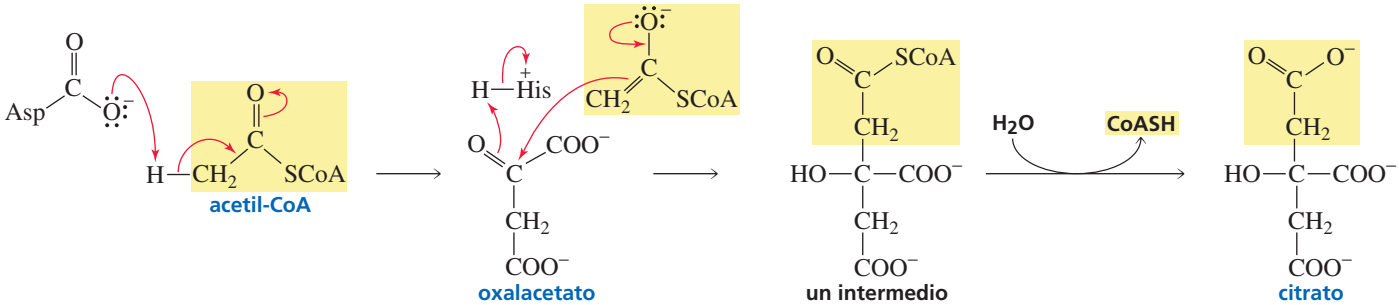
1. En la primera reacción del ciclo del ácido cítrico, la acetil-CoA reacciona con el oxalacetato para formar citrato. El mecanismo de la reacción muestra que una cadena lateral de aspartato de la enzima arranca un protón del carbono α de la acetil-CoA, creando un ion enolato. Este ion enolato ataca el carbono carbonilo ceto del oxalacetato y el oxígeno carbonilo toma un protón de una cadena lateral de histidina. Esto es similar a una *adición aldólica* en la cual el carbanión α (ion enolato) de una molécula es el nucleófilo y el carbono carbonilo es el electrófilo (Sección 13.5). El intermedio (un tioéster) que resulta se hidroliza a citrato en una reacción de *sustitución nucleófila de acilo* (Sección 11.7).

Ciclo del ácido cítrico



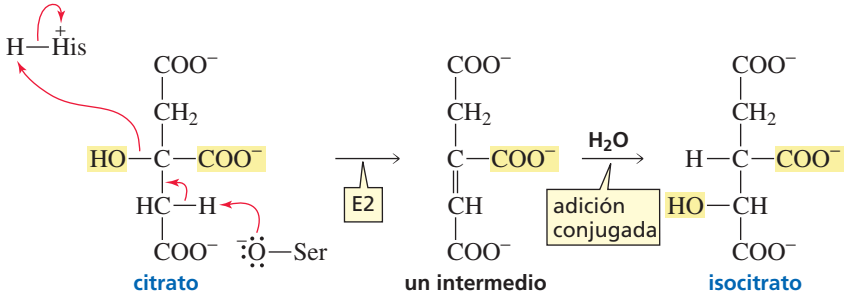
▲ Figura 19.5

El ciclo del ácido cítrico es una serie de reacciones catalizadas por enzimas responsables de la oxidación del grupo acetilo de la acetil-CoA a dos moléculas de CO_2. Las enzimas que catalizan las reacciones son: 1. citrato sintasa; 2. aconitasa; 3. isocitrato deshidrogenasa; 4. α-cetoglutarato deshidrogenasa; 5. succinil-CoA sintetasa; 6. succinato deshidrogenasa; 7. fumarasa; y 8. malato deshidrogenasa.

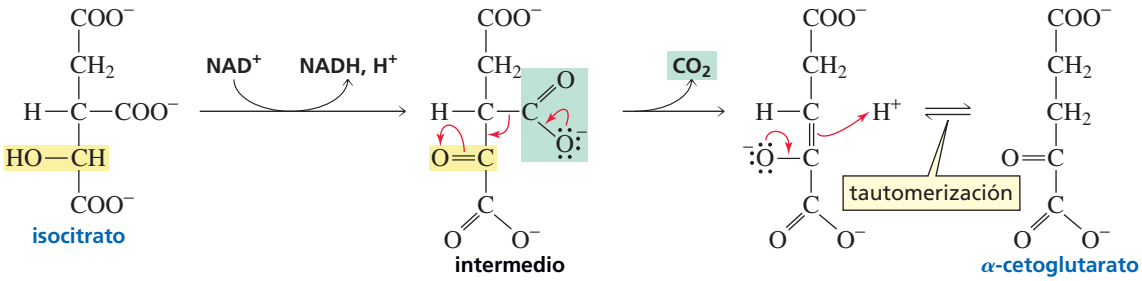


2. En la segunda reacción, el citrato se convierte en isocitrato, su isómero. La reacción tiene lugar en dos etapas: en la primera se elimina agua y en la segunda se adiciona. La primera etapa es una *deshidratación E2* (Sección 9.4) en el que una

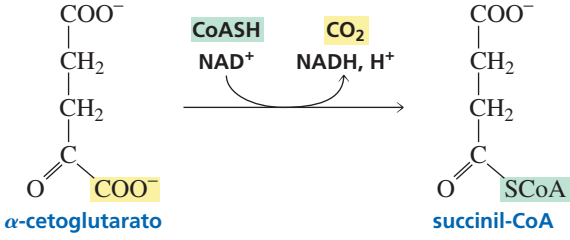
cadena lateral de serina arranca un protón, y el grupo saliente OH se protona por una cadena lateral de histidina que lo convierte en una base más débil (H_2O) y, por lo tanto, en un mejor grupo saliente. En la segunda etapa, una adición conjugada de agua al intermedio forma el isocitrato (Sección 12.10).



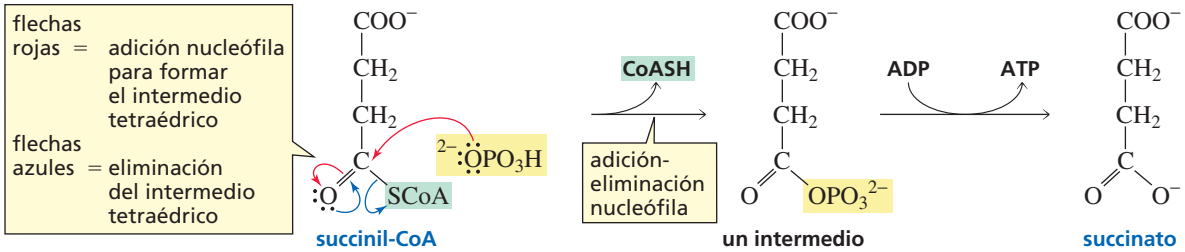
3. La tercera reacción es la que libera la primera molécula de CO_2. También tiene dos etapas. En la primera, el grupo alcohol secundario del isocitrato se *oxida* a cetona mediante NAD^+ (Sección 18.7). En la segunda, la cetona *pierde* CO_2. Se ha visto que un grupo CO_2 unido a un carbono que está contiguo a un carbono carbonilo se puede arracar porque los electrones que deja se pueden deslocalizar sobre el oxígeno del carbonilo (Sección 13.9). El ion enolato se tautomeriza a cetona (Sección 13.3).



4. La cuarta reacción es la que libera la segunda molécula de CO_2. La reacción requiere un grupo de enzimas (con los mismos mecanismos) y las mismas cinco coenzimas requeridas por el complejo piruvato deshidrogenasa que forma la acetil-CoA (Sección 18.9). Al igual que la reacción catalizada por el complejo piruvato deshidrogensa, el resultado global de esta reacción es la *transferencia de un grupo acilo a la CoASH*. Así, el producto de la reacción es la succinil-CoA.



5. La quinta reacción se realiza en dos etapas. En la primera, el hidrógeno fosfato reacciona con la succinil-CoA en una reacción de *sustitución nucleófila de acilo* para formar un intermedio, que después transfiere su grupo fosfato a una molécula de ADP, usando el mismo mecanismo de reacción que los usados en los pasos 7 a 10 de la glucólisis.



En este punto, el ciclo del ácido cítrico ha completado la transformación requerida (es decir, la acetil-CoA se ha convertido en dos moléculas de CO_2). Lo que queda pendiente es convertir el succinato a oxalacetato para que el ciclo pueda empezar de nuevo al reaccionar con otra molécula de acetil-CoA.

6. En la sexta reacción, el FAD *oxida* el succinato a fumarato. Este mecanismo se estudió en la Sección 18.8.
7. La *adición conjugada* de agua al doble enlace del fumarato forma (*S*)-malato. En la Sección 6.7 se ha visto por qué la reacción produce un único isómero.
8. La oxidación del grupo alcohol secundario del (S)-malato por el NAD^+ forma oxalacetato, regresando el ciclo a su punto de partida. El oxalacetato empieza ahora un nuevo ciclo, reaccionando con otra molécula de acetil-CoA para iniciar la conversión del grupo acetilo de la acetil-CoA en otras dos moléculas de CO_2.

Obsérvese que las reacciones 6, 7 y 8 del ciclo del ácido cítrico son similares a las reacciones 1, 2 y 3 de la β-oxidación de los ácidos grasos (Sección 19.4).

PROBLEMA 12

Las reacciones de deshidratación catalizadas por ácidos son normalmente reacciones E1. ¿Por qué la deshidratación catalizada por ácido en la segunda reacción del ácido cítrico es una reacción E2?

PROBLEMA 13♦

¿Qué grupo funcional del isocitrato se oxida en la tercera reacción del ciclo del ácido cítrico?

PROBLEMA 14♦

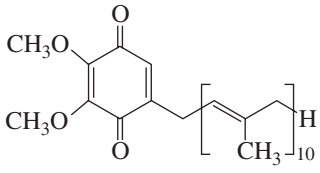
El ciclo del ácido cítrico también se llama ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ó ciclo TCA, de sus siglas en inglés). ¿Qué intermedios del ciclo del ácido cítrico son ácidos tricarboxílicos?

PROBLEMA 15♦

¿ Qué grupo acilo se transfiere por pirofosfato de tiamina en la cuarta reacción del ciclo del ácido cítrico? (Ayuda: ver Sección 18.9).

19.9 FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Las moléculas de NADH y el $FADH_2$ formadas en la segunda y tercera etapas del catabolismo experimentan **fosforilación oxidativa** (la cuarta etapa del catabolismo), que los oxida de nuevo a NAD^+ y FAD, para que puedan volver a participar en más reacciones de oxidación.



coenzima Q_{10}

Los electrones perdidos cuando se oxidan el NADH y $FADH_2$ son transferidos a un sistema de aceptores de electrones. Uno de los primeros aceptores de electrones es la coenzima Q_{10} que es una quinona. Se ha visto que cuando una quinona gana electrones forma una hidroquinona (Sección 14.7). Cuando la hidroquinona pasa los electrones al siguiente aceptor de electrones, la hidroquinona se oxida de vuelta a la quinona. El último aceptor de electrones es el O_2. Cuando el O_2 acepta electrones, se reduce a agua. Esta cadena de reacciones de oxidación-reducción aportan la energía que se utiliza para convertir el ADP en ATP.

Por cada molécula de NADH que experimenta fosforilación oxidativa, se forman 2,5 moléculas de ATP, y por cada molécula de $FADH_2$ que experimenta fosforilación oxidativa, se forman 1,5 moléculas de ATP.

En la fosforilación oxidativa, cada molécula de NADH forma 2,5 moléculas de ATP y cada molécula de $FADH_2$ forma 1,5 moléculas de ATP.

$$\text{NADH} \longrightarrow \text{NAD}^+ + 2{,}5\ \text{ATP}$$

$$\text{FADH}_2 \longrightarrow \text{FAD} + 1{,}5\ \text{ATP}$$

En cada ejecución completa del ciclo del ácido cítrico se forman 3 moléculas de NADH, 1 molécula de $FADH_2$ y 1 molécula de ATP. Por lo tanto, por cada molécula de acetil-CoA que entra al ciclo del ácido cítrico, se forman 10 moléculas de ATP: 7,5 moléculas del NADH, 1,5 moléculas de $FADH_2$ y 1 molécula que se forma en el ciclo del ácido cítrico.

$$3\ \text{NADH} + \text{FADH}_2 \longrightarrow 3\ \text{NAD}^+ + \text{FAD} + 10\ \text{ATP}$$

Tasa de Metabolismo Basal

La tasa de metabolismo basal (TMB) es el número de calorías que usted quemaría si estuviera todo el día en la cama. El sexo, la edad y la genética influyen en la TMB: es más alta en hombres que en mujeres, en jóvenes que en viejos, y algunas personas nacen con un metabolismo más rápido que otros. En humanos, el promedio de la TMB es aproximadamente 1600 kcal/día.

Además de ingerir suficientes calorías para mantener el metabolismo basal, se debe consumir las necesarias para realizar actividades físicas. Cuanto más activa sea una persona, más calorías se deben consumir a fin de mantener el peso. La gente que ingiere más calorías de las requeridas por su TMB y su nivel de actividad física ganarán peso; si ingieren menos calorías perderán.

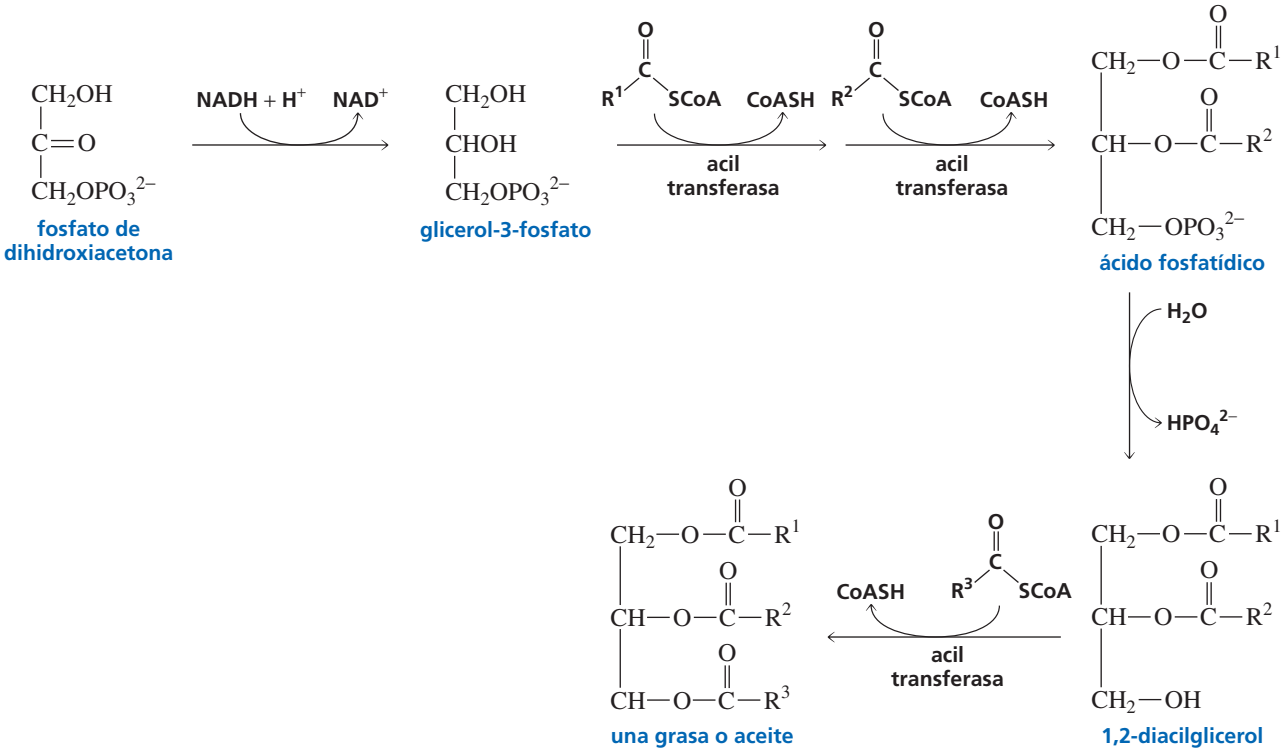
PROBLEMA 16♦

¿Cuantas moléculas de ATP se obtienen de la conversión de una molécula de glicerina a piruvato
a. Sin incluir la cuarta etapa del catabolismo?
b. Incluyendo la cuarta etapa del catabolismo?

19.10 ANABOLISMO

El *anabolismo* es lo inverso del catabolismo. En el anabolismo, la acetil-CoA, el piruvato, los intermedios del ácido cítrico y los intermedios formados en la glucólisis son los materiales de partida para la síntesis de ácidos grasos, carbohidratos y proteínas.

Por ejemplo, se ha estudiado cómo las células utilizan la acetil-CoA para sintetizar acil-CoA grasa (Sección 13.10). Una vez sintetizadas las acil-CoA grasas, se pueden formar grasas o aceites por esterificación con el glicerol-3-fosfato, que se obtiene por reducción de la dihidroxiacetona fosfato, un intermedio formado en la glucólisis.



PROBLEMA 17♦

a. ¿Cuál es el nombre de la enzima que convierte la glicerina en glicerol-3-fosfato?
b. ¿Cuál es el nombre de la enzima que convierte el ácido fosfatídico a 1,2-diacilglicerol?

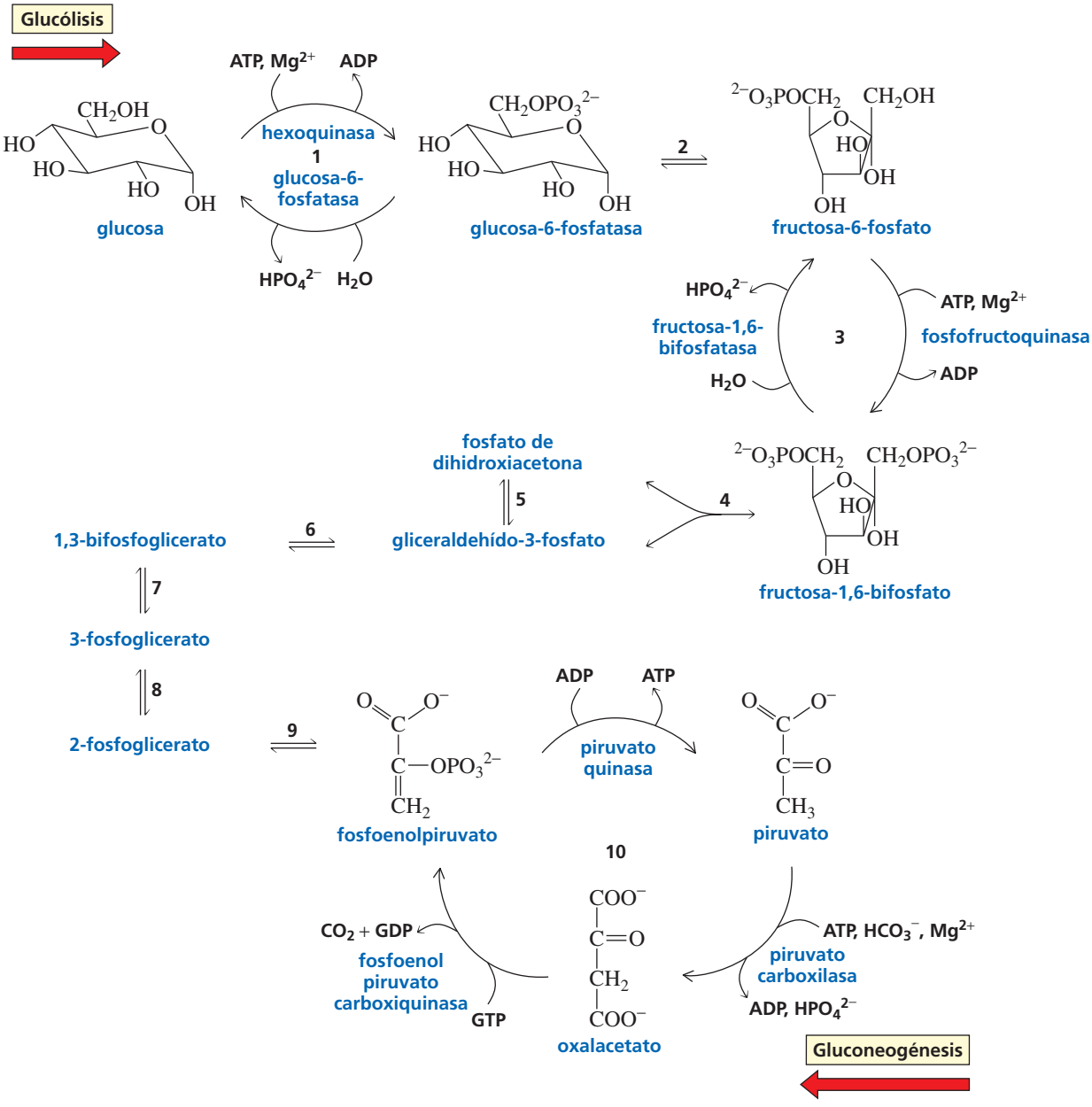
19.11 GLUCONEOGÉNESIS

La **gluconeogénesis** (la síntesis de glucosa a partir de piruvato) es una ruta anabólica. La glucosa es la principal fuente de energía para el cuerpo. Pero en épocas de ejercicio prolongado o ayuno, el cuerpo se queda sin glucosa y tiene que usar grasas como combustible El cerebro, sin embargo, no puede metabolizar grasas, así que tiene que tener un suministro continuo de glucosa. Por lo tanto, el cuerpo necesita una forma para sintetizar glucosa cuando no existen suficientes reservas.

glucólisis = glucosa → a piruvato

gluconeogénesis = piruvato → glucosa

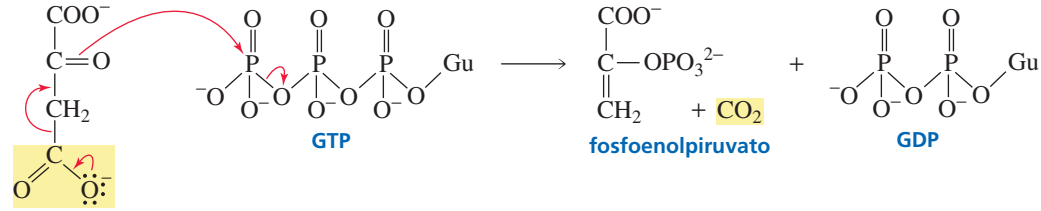
Como se puede ver al comparar las Figuras 19.3 y 19.6, muchas de las reacciones involucradas en la síntesis de glucosa se realizan por las mismas enzimas que catalizan la descomposición de glucosa a piruvato en la glucólisis (ya que operan justo al revés). Sin embargo, todas las reacciones de gluconeogénesis no pueden ser las mismas reacciones de la glucólisis al inverso. Algunas de las enzimas en cada ruta catalizan reacciones esencialmente irreversibles y por ello se deben realizar desviaciones alrededor de dichas



▲ **Figura 19.6**
Glucólisis (la conversión de glucosa a piruvato) y gluconeogénesis (la biosíntesis de glucosa a partir del piruvato).

reacciones para ir en la dirección opuesta. Mediante el uso de diferentes enzimas para las reacciones directa e inversa, ambas rutas pueden volverse termodinámicamente favorables.

Las reacciones 1, 3 y 10 de la glucólisis son irreversibles (Figura 19.6). Por lo tanto, se necesita una enzima diferente para catalizar las reacciones inversas en la gluconeogénesis. La reacción inversa de la última reacción (10) de la glucólisis es, de hecho, dos reacciones catalizadas enzimáticamente de forma sucesiva. Primero, el piruvato se convierte a oxalacetato por la piruvato carboxilasa, una enzima dependiente de biotina cuyo mecanismo se estudió en la Sección 18.10. Después, el oxalacetato es convertido en fosfoenolpiruvato. En esta reacción el ácido 3-oxocarboxílico se descarboxila (Sección 13.9) y el oxígeno del ion enolato ataca el fósforo γ del GTP como se muestra abajo.

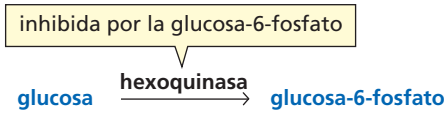


La hidrólisis de la fructosa-1,6-bisfosfato a fructosa-6-fosfato, la siguiente reacción de la gluconeogénesis que necesita una enzima (3) porque la reacción inversa es irreversible, es catalizada por la fructosa-1,6-bifosfatasa. Una **fosfatasa** es una enzima que retira un grupo fosfato. Finalmente, la glucosa-6-fosfatasa (1) cataliza la hidrólisis de glucosa-6-fosfato a glucosa.

19.12 REGULACIÓN DE LAS RUTAS METABÓLICAS

La síntesis y descomposición simultánea de la glucosa sería contraproducente. Por lo tanto, las dos rutas deben ser controladas, por eso la glucosa se sintetiza y almacena cuando la célula no necesita glucosa con fines energéticos y la glucosa se descompone cuando es necesaria para obtener energía. La enzima que cataliza una reacción irreversible cerca del inicio de la ruta es la que puede ser activada y desactivada. A esta enzima se le llama una **enzima reguladora**. Las enzimas reguladoras permiten un control independiente sobre la degradación y síntesis en respuestas a las necesidades de la célula. Algunas de las formas en que se controlan las tres enzimas irreversibles de la glucólisis y las cuatro de la gluconeogénesis son bastante complicadas. Por lo que aquí se consideraran solo unos pocos mecanismos de control.

La hexoquinasa, la primera enzima que cataliza una reacción irreversible en la glucólisis, es una enzima reguladora. Se inhibe por la glucosa-6-fosfato, su producto. Así que si la concentración de glucosa-6-fosfato supera los niveles normales, entonces no existe motivo para sintetizarla, por lo que la enzima se inactiva. La glucosa-6-fosfato es un **inhibidor por retroalimentación**, lo que quiere decir, que el sustrato inhibe una etapa al inicio de la ruta para su biosíntesis.



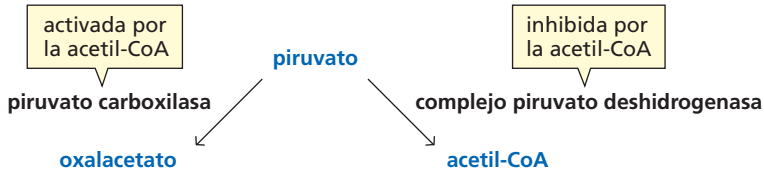
La fosfofructoquinasa, la enzima que convierte fructosa-6-fosfato a fructosa-1,6-bifosfato, es la siguiente enzima que cataliza una reacción irreversible en la glucólisis. Es también una enzima reguladora. Una alta concentración de ATP en la célula es una señal de que el ATP se produce más rápidamente de lo que se consume, por lo que no hay motivo para seguir descomponiendo glucosa. Por lo tanto, el ATP es un inhibidor de la fosfofructoquinasa. El ATP inhibe la enzima al unirse a ella y causar un cambio conformacional que disminuye su afinidad por su sustrato. El ATP es un ejemplo de un inhibidor alostérico. Un **inhibidor alostérico** inhibe la enzima al unirse a un sitio de la enzima diferente

Un sitio alostérico es un sitio diferente al sitio activo.

al sitio activo (allos y stereos son las palabras griegas para «otro» y «espacio» respectivamente). Esto afecta la forma y el sitio activo, lo cual a su vez afecta a su capacidad para catalizar una reacción. Por otra parte, las altas concentraciones de ADP y AMP en la célula son una señal de que el ATP se consume más rápidamente de lo que se produce, por tanto el ADP y el AMP son **activadores alostéricos** de la fosfofructoquinasa. Estos activadores se unen a la enzima e invierten la inhibición que se produjo por la unión con el ATP.

El citrato es también un inhibidor alostérico de la fosfofructoquinasa. Una alta concentración de citrato (un intermedio del ciclo del ácido cítrico) en una célula significa que la célula está satisfaciendo actualmente sus necesidades energéticas por la oxidación de grasas y proteínas, por lo que la oxidación de carbohidratos se puede detener temporalmente.

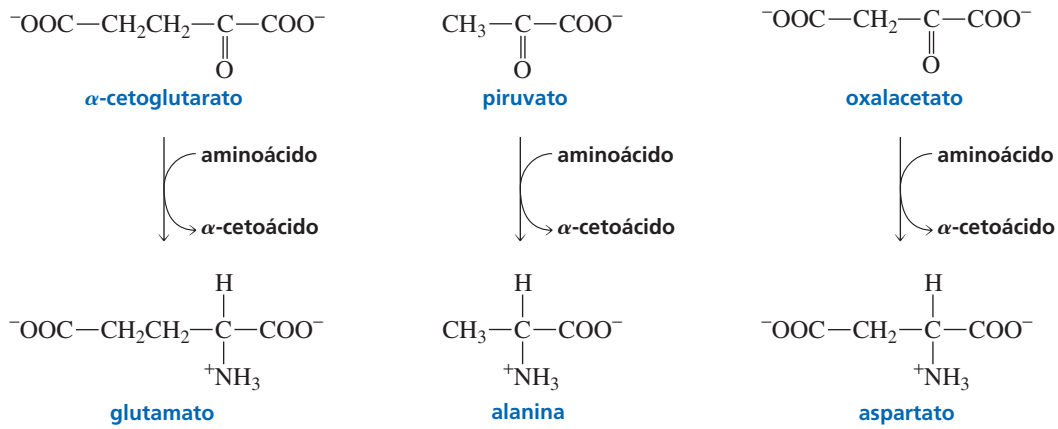
La piruvato carboxilasa, es la primera enzima que cataliza una reacción irreversible en la gluconeogénesis, es también una enzima reguladora. El piruvato se puede convertir a oxalacetato (por la piruvato carboxilasa) y continuar después hasta sintetizar glucosa para almacenamiento energético, o se puede convertir a acetil-CoA (por el complejo piruvato deshidrogenasa), para entrar en el ciclo del ácido cítrico para ser metabolizada y obtener energía. La acetil-CoA es un activador alostérico de la piruvato carboxilasa y un inhibidor por retroalimentación del complejo piruvato deshidrogenasa. Una alta concentración de acetil-CoA significa que no hay una necesidad de energía, por lo que el piruvato se convierte a glucosa antes que estar preparado para ingresar al ciclo del ácido cítrico.



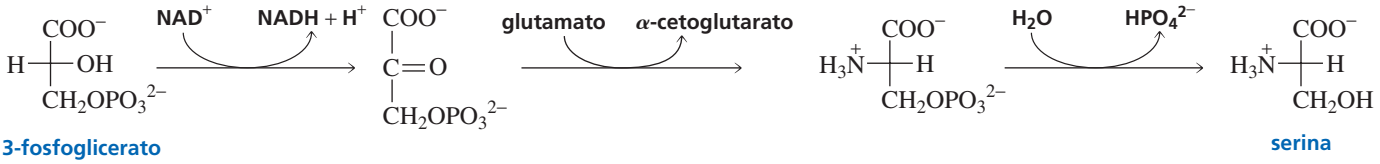
19.13 BIOSÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS

Los únicos aminoácidos sintetizados por el cuerpo son los 10 aminoácidos no esenciales (los otros deben obtenerse de la comida). Todos los aminoácidos no esenciales son biosintetizados por uno de los cuatro intermedios metabólicos: α-cetoglutarato, piruvato, oxalacetato o 3-fosfoglicerato. Cada aminoácido tiene su propia ruta para su biosíntesis.

Por ejemplo, el glutamato es biosintetizado por una reacción de transaminación, utilizando un aminoácido como donador de nitrógeno y el α-cetoglutarato como aceptor de nitrógeno. La alanina y el aspartato son también biosintetizados por una reacción de transaminación, utilizando un aminoácido como donador de nitrógeno y piruvato y oxalacetato, respectivamente, como aceptores de nitrógeno.



La serina se biosintetiza por oxidación del 3-fosfoglicerato (un intermedio de la glucólisis), transaminando el producto con glutamato e hidrolizando después, el grupo fosfato. En la Sección 21.9, se estudiará cómo se biosintetizan las proteínas a partir de los aminoácidos.



3-fosfoglicerato serina

PROBLEMA 18

La glutamina se biosintetiza en dos etapas, a partir de glutamato usando ATP y amoniaco. El otro producto es ADP. Proponga un mecanismo para su biosíntesis. (Ayuda: véase la Sección 19.1).

CONCEPTOS A RECORDAR

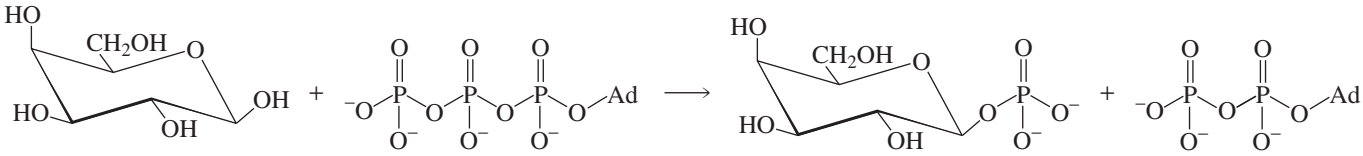
- El **metabolismo** es el conjunto de reacciones que los organismos vivos realizan para obtener energía y sintetizar los compuestos que necesitan. El metabolismo se puede dividir en catabolismo y anabolismo.
- Una **ruta catabólica** es la serie de reacciones que descomponen una biomolécula compleja para aportar energía y crear moléculas más simples.
- Una **ruta anabólica** es la serie de reacciones que conduce a la síntesis de biomoléculas complejas a partir de moléculas más simples.
- El ATP es la fuente más importante de energía química de la célula; el ATP provee una ruta de reacción que involucra un buen grupo saliente para una reacción que no ocurriría de otra forma debido a un mal grupo saliente. Esto ocurre por la ruta de una reacción de fosforilación.
- Una **reacción de fosforilación** consiste en la transferencia de un grupo fosforilo del ATP a un nucleófilo como resultado de la ruptura de un **enlace de fosfoanhídrido**.
- Una reacción de fosforilación forma uno de estos tres intermedios: un **fosfato de acilo o de alquilo**, un **pirofosfato de acilo o de alquilo** o una **adenilato de acilo o de alquilo**.
- La reacción de un nucleófilo con un enlace de fosfoanhídrido es muy exergónica debido a las repulsiones electrostáticas, la solvatación y la deslocalización electrónica.
- El **catabolismo** se puede dividir en cuatro etapas. En la *primera etapa*, las grasas, carbohidratos y proteínas se hidrolizan a ácidos grasos, monosacáridos y aminoácidos.
- En la *segunda etapa*, los productos obtenidos en la primera, se convierten en compuestos que pueden entrar al ciclo del ácido cítrico. Con la finalidad de poder entrar al ciclo del ácido cítrico, un compuesto debe ser un intermedio del ciclo del ácido cítrico o acetil-CoA o piruvato (porque este se puede convertir en acetil-CoA).
- En la *segunda etapa*, una acil-CoA se convierte a acetil-CoA en una ruta llamada ***β*-oxidación**. La serie de cuatro reacciones se repite hasta que todo el ácido graso se ha convertido a moléculas de acetil-CoA.
- En la *segunda etapa*, la glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato en una serie de 10 reacciones conocidas como **glucólisis**.
- En condiciones aeróbicas, el piruvato se convierte en acetil-CoA, que puede así entrar en el ciclo del ácido cítrico.
- En la segunda etapa, los aminoácidos se metabolizan a piruvato, acetil-CoA y/o intermedios del ciclo del ácido cítrico, dependiendo del aminoácido.
- El **ciclo del ácido cítrico** es la *tercera etapa del catabolismo*. Es una serie de ocho reacciones que convierten el grupo acetilo de cada molécula de acetil-CoA que entra en el ciclo a dos moléculas de CO_2.
- En *la cuarta etapa* del catabolismo, llamada **fosforilación oxidativa**, cada molécula de NADH y $FADH_2$ formadas en las reacciones de oxidación en la segunda y tercera etapas del catabolismo se convierten a 2,5 moléculas de ATP y 1,5 moléculas de ATP respectivamente.
- El **anabolismo** es el inverso del catabolismo. En el anabolismo, la acetil-CoA, el piruvato, los intermedios glucolíticos son los materiales de partida para la síntesis de ácidos grasos, carbohidratos y proteínas.
- Una **quinasa** es una enzima que coloca un grupo fosfato sobre su sustrato.
- Una **fosfatasa** es una enzima que retira un grupo fosfato de su sustrato.
- Muchas de las reacciones involucradas en la síntesis de glucosa a partir de piruvato (gluconeogénesis) son realizadas por las mismas enzimas que catalizan las reacciones en la glucólisis, las cuales operan justo en sentido inverso.
- Algunas de las enzimas del comienzo de cada ruta catalizan reacciones esencialmente irreversibles, y dichas reacciones necesitan una enzima que catalice la reacción inversa cuando se realizan desde la otra dirección.

- La enzima que cataliza una reacción irreversible al comienzo de la ruta es una **enzima reguladora**, que puede ser activada o inhibida.
- Un **inhibidor por retroalimentación** inhibe una etapa al inicio de la ruta para su biosíntesis.
- Un **inhibidor alostérico** o **activador alostérico,** inhibe o activa una enzima uniéndose a un sitio de la enzima diferente al sitio activo, lo cual afecta la función del sitio activo.
- Todos los aminoácidos no esenciales son biosintetizados a partir de uno de los cuatro intermedios metabólicos: piruvato, oxalacetato, α-cetoglutarato o 3-fosfoglicerato.

PROBLEMAS

19. Indique si una ruta anabólica o catabólica hace lo siguiente:
a. produce energía en forma de ATP **b.** involucra principalmente reacciones de oxidación

20. La galactosa puede entrar en la ruta glucolítica, pero primero debe reaccionar con ATP para formar galactosa-1-fosfato. Proponga un mecanismo para esta reacción.



21. Cuándo se reduce el piruvato a lactato por medio del NADH, ¿Qué hidrógeno en el lactato proviene del NADH?

22. ¿Cuáles de las diez reacciones en la glucólisis son
a. fosforilaciones? **b.** isomerizaciones? **c.** reducciones? **d.** deshidrataciones?

23. ¿Qué reacciones en el ciclo del ácido cítrico forman un producto con un nuevo centro asimétrico?

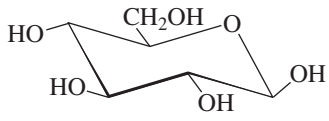
24. La acil-CoA sintasa es la enzima que activa un ácido graso al convertirlo a una acil-CoA (Sección 19.4) en una serie de dos reacciones. En la primera reacción, el ácido graso reacciona con ATP y uno de los productos formados es ADP. El otro producto reacciona en una segunda reacción con CoASH para formar acil-CoA. Proponga un mecanismo para cada una de las reacciones.

25. En algunos cánceres de cerebro, la isocitrato deshidrogenasa, en lugar de catalizar la oxidación del alcohol secundario del isocitrato, cataliza la reducción del α-cetoglutarato. Dibuje el producto de la reacción.

26. Si el átomo de fósforo en el 3-fosfoglicerato se marca de forma radioactiva, ¿Dónde estará la marca radioactiva cuando la reacción que forma el 2-fosfoglicerato se ha terminado?

27. ¿Cuál de las ocho enzimas del ciclo del ácido cítrico tiene un nombre que hace referencia a la reacción inversa?

28. ¿Qué átomos de carbono de la glucosa terminan como un grupo carboxilo en el piruvato?



D-glucosa

29. ¿ Qué átomos de carbono de la glucosa terminan en el etanol en la levadura en condiciones anaeróbicas?

30. ¿Cómo se verían afectados los niveles de glucosa en la sangre antes y después de un ayuno de 24 horas si hay una deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa?

31. Explique ¿por qué la conversión de piruvato a lactato es una reacción reversible, pero la reacción de conversión de piruvato a acetaldehído no es reversible?

32. ¿Cuántas moléculas de acetil-CoA se obtienen de la β-oxidación de una molécula de acil-CoA en la que el grupo acilo está saturado y posee 16 carbonos?

33. ¿Cuántas moléculas de CO_2 se obtienen del metabolismo completo de una molécula de 16 átomos de carbono de acil-CoA en la que el grupo acilo está saturado?

34. ¿Cuántas moléculas de ATP se obtienen de la β-oxidación de una molécula de 16 átomos de carbono de acil-CoA en la que el grupo acilo está saturado?

35. ¿Cuántas moléculas de NADH y $FADH_2$ se obtienen de la β-oxidación de una molécula de 16 átomos de carbono de acil-CoA en la que el grupo acilo está saturado?

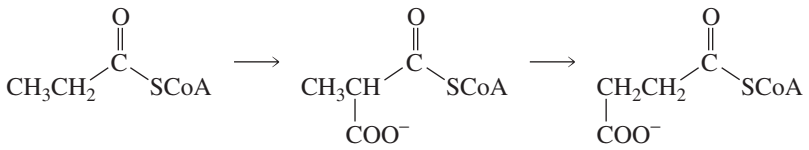
36. ¿Cuántas moléculas de ATP se obtienen del NADH y el $FADH_2$ formado en la β-oxidación de una molécula de 16 átomos de carbono de acil-CoA en la que el grupo acilo está saturado?

37. ¿Cuántas moléculas de ATP se obtienen del metabolismo (incluyendo la cuarta etapa del catabolismo) de una molécula de 16 átomos de carbono de acil-CoA en la que el grupo acilo está saturado?

38. ¿Cuántas moléculas de ATP se obtienen del metabolismo (incluyendo la cuarta etapa del catabolismo) de una molécula de glucosa?

39. ¿Cuáles son los cuatro posibles destinos del piruvato en una célula de un mamífero?

40. La mayoría de los ácidos grasos tienen un número par de carbonos, y por lo tanto, son metabolizados completamente a acetil-CoA. Un ácido graso con un número impar de carbonos se metaboliza a acetil-CoA y una molécula de propionil-CoA. Las siguientes dos reacciones convierten la propionil-CoA a succinil-CoA, un intermedio del ciclo del ácido cítrico, por lo que seguidamente se metaboliza. Cada una de las reacciones requiere una coenzima. Identifique la coenzima para cada paso. ¿De qué vitaminas se derivan las coenzimas? (Pista: ver Capítulo 18).

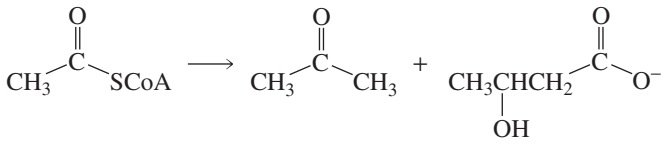


41. Si la glucosa se marca con ^{14}C en la posición indicada, ¿donde estará el marcador en el piruvato?

a. glucosa-1-^{14}C **c.** glucosa-3-^{14}C **d.** glucosa-5-^{14}C
b. glucosa-2-^{14}C **d.** glucosa-4-^{14}C **e.** glucosa-6-^{14}C

42. Escriba las reacciones para la síntesis de citrato a partir de dos equivalentes de piruvato. ¿Qué enzimas se requieren para las reacciones?

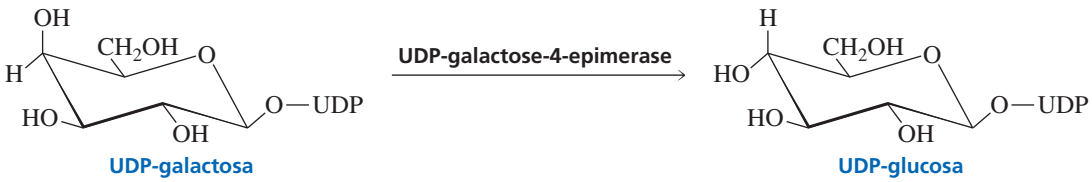
43. En estado de inanición, la acetil-CoA, en lugar de ser degradada en el ciclo del ácido cítrico, se convierte en acetona y 3-hidroxibutirato, que son compuestos (llamados cuerpos cetónicos) que el cerebro puede usar como combustible temporal. Proponga un mecanismo para su formación.



44. Justo después de que el gliceraldehído-3-fosfato marcado con ^{14}C se añade a un extracto de levadura, se puede aislar fructosa-1,6-bifosfato marcada en C-3 y C-4. ¿Dónde estaba el marcador ^{14}C en el gliceraldehído-3-fosfato? ¿Cómo obtuvo la fructosa-1,6-bifosfato su segundo marcaje?

45. La UDP-galactosa-4-epimerasa convierte la UDP-galactosa en UDP-glucosa. La reacción requiere NAD^+ como coenzima.

a. Proponga un mecanismo para la reacción **b.** ¿Por qué la enzima se llama epimerasa?



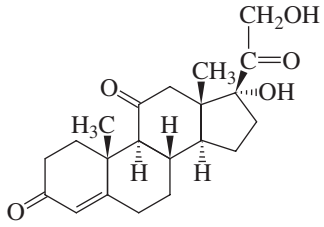
46. Un estudiante está intentando determinar el mecanismo de una reacción que utiliza ATP para activar el ion carboxilato, el cual reacciona después con un tiol. Si el ion carboxilato ataca el fósforo γ del ATP, los productos de la reacción son el tioéster, ADP y fosfato. Sin embargo, si ataca el fósforo α o el fósforo β del ATP, no se puede determinar de dónde provienen los productos de la reacción, porque el tioéster, el AMP y el pirofosfato serían los productos en ambas reacciones. Los mecanismos se pueden distinguir por un experimento con átomos marcados en el cual la enzima, el ion carboxilato, el ATP y el pirofosfato marcado radioactivamente se incuban, y el ATP se aisla. Si el ATP aislado es radioactivo, el ataque ocurrió en el fósforo α. Si no es radioactivo, entonces el ataque ocurrió sobre el fósforo β. Explique estas conclusiones.

47. ¿Cuáles serían los resultados del experimento en el Problema 46 si el AMP radioactivo se añade a la mezcla en incubación en lugar de pirofosfato radioactivo?

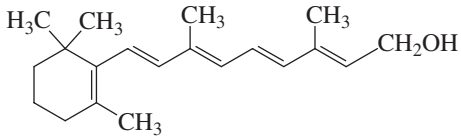
20 Química Orgánica de los lípidos

Algunos de los conceptos que se aprenderán en este capítulo son la finalidad de los grandes depósitos de grasa en la cabeza de los cachalotes, la diferencia entre una grasa y un aceite y por qué el veneno de algunas serpientes es tan tóxico.

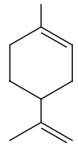
Los **lípidos** son compuestos biorgánicos, que se encuentran en organismos vivos, solubles en solventes no polares. Como estos compuestos se catalogan como lípidos basándose en una propiedad física (su solubilidad) y no en su estructura, los lípidos tienen estructuras y funciones diversas, como lo ilustran los siguientes ejemplos:



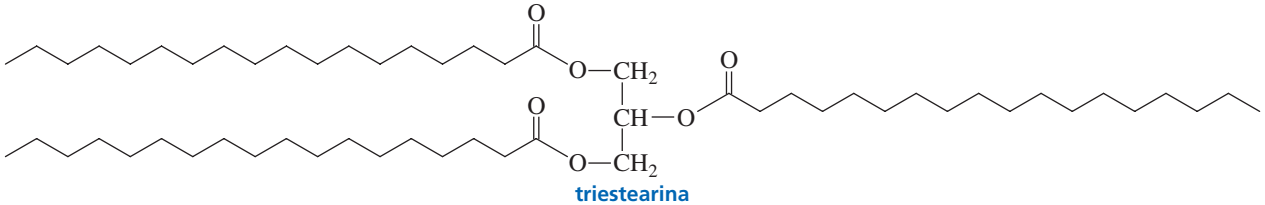
cortisona
una hormona



vitamina A
una vitamina



limoneno
presente en los aceites de naranja y limón



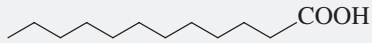
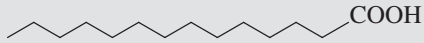
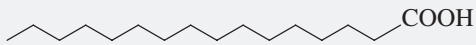
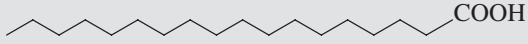
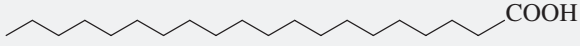
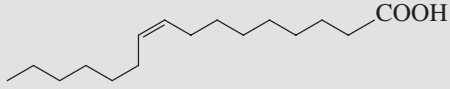
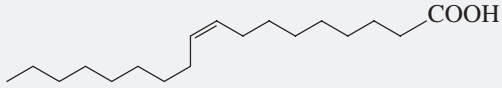
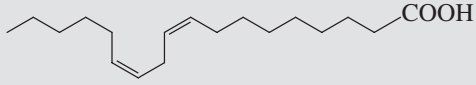
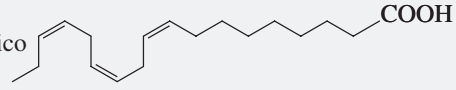
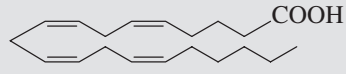
triestearina
una grasa

La capacidad de los lípidos para disolverse en solventes no polares es consecuencia de su significativo componente hidrocarbonado (la parte de la molécula responsable de su «oleaginosidad»). La palabra lípido viene del término griego *lipos*, que significa «grasa».

20.1 LOS ÁCIDOS GRASOS SON ÁCIDOS CARBOXÍLICOS DE CADENA LARGA

Los primeros lípidos que se estudiarán son los ácidos grasos. Los **ácidos grasos** son ácidos carboxílicos con largas cadenas hidrocarbonadas presentes en la naturaleza (Tabla 20.1). No tienen ramificaciones y contienen un número par de carbonos, porque se sintetizan a partir del acetato. El mecanismo para su biosíntesis se analizó en la Sección 13.10.

Tabla 20.1 Ácidos grasos presentes en la naturaleza

Número de carbonos	Nombre común	Nombre sistemático	Estructura	Punto de fusión (°C)
Saturados				
12	ácido laurico	ácido dodecanoico		44
14	ácido mirístico	ácido tetradecanoico		58
16	ácido palmítico	ácido hexadecanoico		63
18	ácido esteárico	ácido octadecanoico		69
20	ácido araquídico	ácido eicosanoico		77
Insaturados				
16	ácido palmitoleico	Ácido-(9Z)-hexadecenoico		0
18	ácido oleico	Ácido-(9Z)-octadecenoico		13
18	ácido linoleico	Ácido-(9Z, 12Z)-octadecadienoico		–5
18	ácido linolénico	Ácido-(9Z, 12Z, 15Z)-octadecatrienoico		–11
20	ácido araquidónico	Ácido-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-eicosatetraenoico		–50

Los ácidos grasos pueden estar saturados con hidrógeno (y, por lo tanto, no tienen dobles enlaces carbono-carbono) o insaturados (que tienen dobles enlaces carbono-carbono). Los ácidos grasos con más de un enlace doble se denominan **ácidos grasos poliinsaturados**.

Los puntos de fusión de los ácidos grasos saturados aumentan al aumentar la masa molecular debido al aumento de las interacciones de Van der Waals entre las moléculas (Sección 3.7). Los puntos de fusión de los ácidos grasos insaturados con el mismo número de enlaces dobles también aumentan con el aumento de la masa molecular (Tabla 20.1).

Los enlaces dobles en los ácidos grasos insaturados presentes en la naturaleza tienen configuración *cis*, y dichos enlaces dobles siempre están separados por un grupo CH_2. El enlace doble *cis* produce un doblamiento en la molécula, que evita que los ácidos grasos

Los ácidos grasos insaturados tienen puntos de fusión menores que los ácidos grasos saturados.

insaturados se empaqueten tan estrechamente como lo hacen los ácidos grasos saturados. Como resultado, los ácidos grasos insaturados tienen menos interacciones intermoleculares y, por tanto, análogos puntos de fusión menores que los ácidos grasos saturados con masas moleculares comparables (Tabla 20.1).

ácido esteárico

un ácido graso de 18 carbonos sin enlaces dobles

ácido oleico

un ácido graso de 18 carbonos con un doble enlace

PROBLEMA 1

Explique la diferencia de puntos de fusión de los siguientes ácidos grasos:

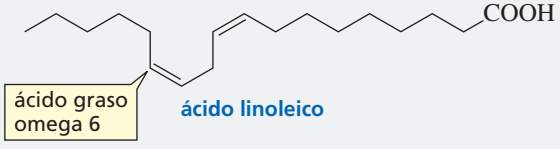
a. ácido palmítico y ácido esteárico.
b. ácido palmítico y ácido palmitoleico.
c. ácido oleico y ácido linoleico.

Ácidos grasos omega

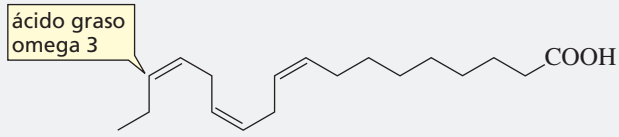
Omega indica la posición del primer doble enlace en un ácido graso insaturado, contando desde el metil terminal. Por ejemplo, el ácido linoleico es un ácido graso omega 6 porque su primer enlace doble está a continuación del carbono 6, y el ácido linolénico es un ácido graso omega 3 porque su doble enlace está después del tercer carbono. Los mamíferos carecen de la enzima que realiza un enlace doble más allá del carbono C-9, contado a partir del carbono carbonilo. Por lo tanto, el ácido linoleico y linolénico son *ácidos grasos esenciales* para los mamíferos: los mamíferos no pueden sintetizarlos, pero dado que se necesitan para el funcionamiento normal del cuerpo, deben obtenerlos de la dieta.

Se ha encontrado que los ácidos grasos omega 3 disminuyen la probabilidad de muerte súbita debido a un ataque al corazón. En situaciones de estrés, el corazón puede sufrir perturbaciones fatales en su ritmo. Los ácidos grasos omega 3 están incorporados en las membranas celulares del corazón y aparentemente tienen un efecto estabilizador del ritmo cardiaco. Estos ácidos grasos se encuentran en el pescado azul como el arenque, la caballa y el salmón.

Los ácidos linoleico y linolénico son ácidos grasos esenciales para los mamíferos.



ácido linoleico

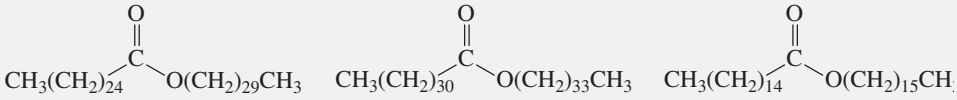


ácido linolénico

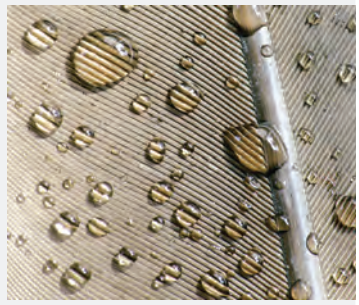
Las grasas son ésteres con masas moleculares altas

Las ceras son otra clase de lípidos. Son ésteres formados por ácidos carboxílicos de cadena larga y alcoholes de cadena larga. Por ejemplo, la cera de abejas, el material estructural de las colmenas, es un éster con un componente de ácido carboxílico de 26 carbonos y un componente de alcohol de 30 átomos de carbonos. En inglés la palabra cera («*wax*») viene de un antiguo término inglés: *weax*, que significa «material de panal». La cera de carnaúba es una cerá muy dura debido a su alta masa molecular; tiene un componente de ácido carboxílico de 32 carbonos y un componente de alcohol de 34 carbonos. La cera de carnaúba es muy utilizada como cera para automóviles y abrillantador de suelos.

Capas de panales en una colmena.



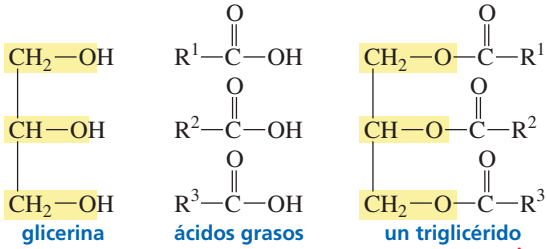
Las ceras son frecuentes en el mundo biológico. Las plumas de las aves están cubiertas con cera para impermeabilizarlas. Algunos vertebrados segregan ceras con la finalidad de mantener sus pieles lubricadas e impermeabilizadas. Los insectos segregan una capa cerosa impermeabilizante en el exterior de sus exoesqueletos. Las ceras también se encuentran en las superficies de algunas hojas y frutas, donde sirven como protectoras contra parasitos y minimizan la evaporación del agua.



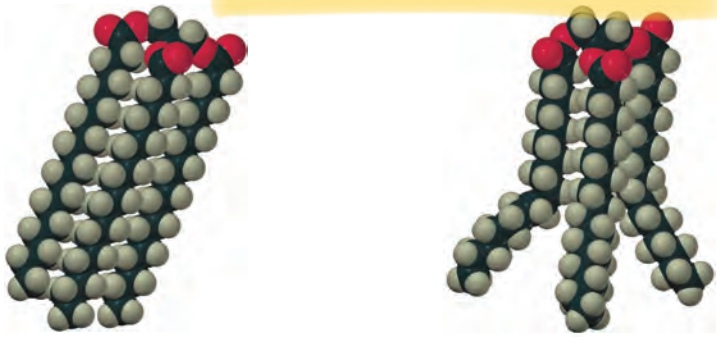
gotas de lluvia sobre una pluma

20.2 LAS GRASAS Y ACEITES SON TRIGLICÉRIDOS

Los **triglicéridos** (también llamados **triacilgliceroles**) son lípidos en los cuales cada uno de los tres grupos OH de la glicerina* ha formado un éster con un ácido graso. Si los tres componentes del ácido graso son los mismos, el compuesto es un **triglicérido simple**. Los **triglicéridos mixtos** contienen dos o tres componentes diferentes de ácido graso y son más frecuentes que los triglicéridos simples.



Los triglicéridos sólidos o semisólidos a temperatura ambiente, se llaman grasas. La mayoría de las grasas se obtienen de los animales y están compuestas de triglicéridos cuyos componentes de ácidos grasos son saturados o bien poseen un único enlace doble. Las colas de los ácidos grasos saturados se empaquetan muy estrechamente entre sí, dando lugar a los relativamente altos puntos de fusión que presentan éstos triglicéridos (Tabla 20.1). Por lo tanto, son sólidos a temperatura ambiente.



una grasa **un aceite**

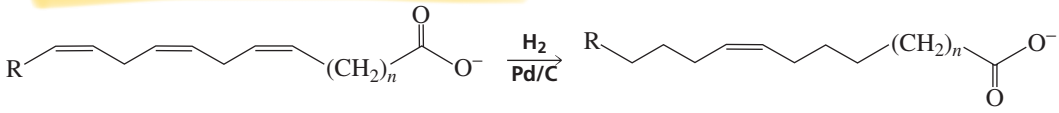
Los triglicéridos líquidos se llaman aceites. Los aceites típicamente provienen de vegetales como maíz, soja, oliva o cacahuate. Están compuestos principalmente de triglicéridos con ácidos grasos insaturados, y por tanto, no pueden empaquetarse lo suficientemente juntos. En consecuencia, tienen puntos de fusión relativamente bajos y por esto son líquidos a temperatura ambiente. Todos las moléculas de triglicéridos de una única fuente no

Un ácido graso insaturado (un ácido graso de 20 carbonos con cinco dobles enlaces), conocido como EPA y encontrado en altas concentraciones en los aceites de pescado se ha considerado que reduce las posibilidades de desarrollar ciertas formas de enfermedades del corazón. La dieta de este frailecillo es rica en aceites de pescado.

N. de T. En bioquímica, el anglicismo «glicerol» es muy usado.

son necesariamente idénticos; la mayoría de las sustancias, tales como la manteca y el aceite de oliva, por ejemplo, son mezclas de muchos triglicéridos diferentes combinados.

Algunos o todos los dobles enlaces de los aceites poliinsaturados se pueden reducir por hidrogenación catalítica. La margarina y otras preparaciones grasas se preparan por hidrogenación de aceites vegetales, tales como la soja o el aceite de cártamo, hasta que adquieren la consistencia deseada. Sin embargo, la reacción de hidrogenación debe controlarse cuidadosamente, ya que la reducción de todos los dobles enlaces produciría una grasa dura con la consistencia del sebo de vaca. Se ha estudiado que las grasas *trans* se pueden formar durante la hidrogenación (Sección 5.6).



Las ballenas y la ecolocalización

Las ballenas tienen enormes cabezas, que constituyen el 33% de su peso total. Tienen grandes depósitos de grasa en sus cabezas y mandíbulas inferiores. Esta grasa es muy diferente de la grasa normal del cuerpo de la ballena y de la de su dieta. Dado que se necesitaron importantes modificaciones anatómicas para acomodar esta grasa, esta debe tener una función importante para el animal.

Actualmente se cree que esa grasa se utiliza para la ecolocalización: la emisión de sonidos pulsados para obtener información del eco que perciben. La grasa en la cabeza de la ballena concentra las ondas del sonido emitido en un haz direccional y los ecos son recibidos por el órgano graso en la mandíbula inferior. Este órgano transmite el sonido al cerebro para su procesamiento e interpretación, facilitando a la ballena información sobre la profundidad del agua, cambios en el fondo marino, y la ubicación de la línea de costa. Los depósitos de grasa en la cabeza y mandíbula de la ballena dan, por lo tanto, al animal un sentido acústico sensorial único y le permiten competir exitosamente, para sobrevivir, con los tiburones que también tienen un bien desarrollado sentido de la dirección.

PROBLEMA 2♦

¿Cual tiene mayor punto de fusión: tripalmitoleato de glicerilo o tripalmitato de glicerilo?

PROBLEMA 3♦

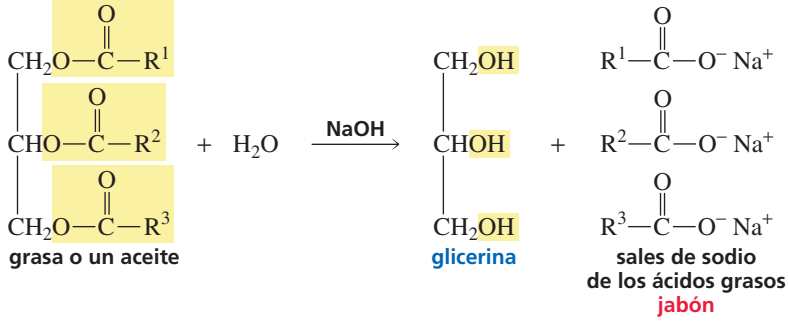
Dibuje la estructura de una grasa ópticamente inactiva que, cuando se hidroliza un mol de grasa, da un mol de glicerina, un mol de ácido laurico y dos de ácido esteárido. *Ayuda:* véanse las Secciones 4.4 y 4.8.

PROBLEMA 4♦

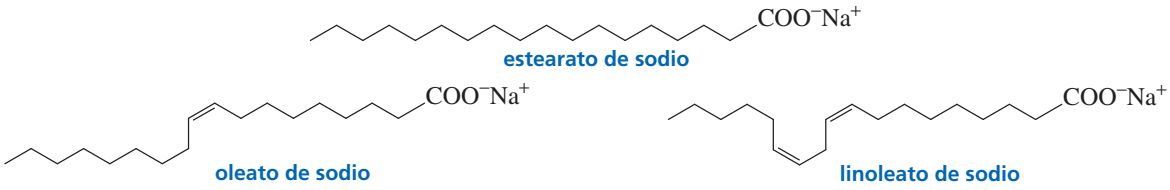
Dibuje la estructura de una grasa ópticamente activa que, cuando se hidroliza, da los mismos productos que la grasa del problema 3.

20.3 JABONES Y DETERGENTES

Cuando los grupos éster de una grasa o aceite se hidrolizan en medio básico, se forman glicerina y ácidos grasos. Dado que la disolución es básica, los ácidos grasos están en su forma básica (es decir, RCO_2^-).



Las sales de sodio o potasio de los ácidos grasos son lo que conocemos como **jabón**. Consecuentemente la hidrólisis de un éster en una disolución básica se llama **saponificación** (la palabra en latin para «jabón» es *sapo*). Después de la hidrólisis se añade cloruro de sodio para precipitar el jabón, que se seca y se comprime en barras. Se le puede añadir perfume (jabones de aroma), colorantes (jabones coloreados), arena(jabones de limpieza), y se puede soplar aire dentro del jabón para hacerlo flotar en agua. Tres de los jabones más comunes son los siguientes:

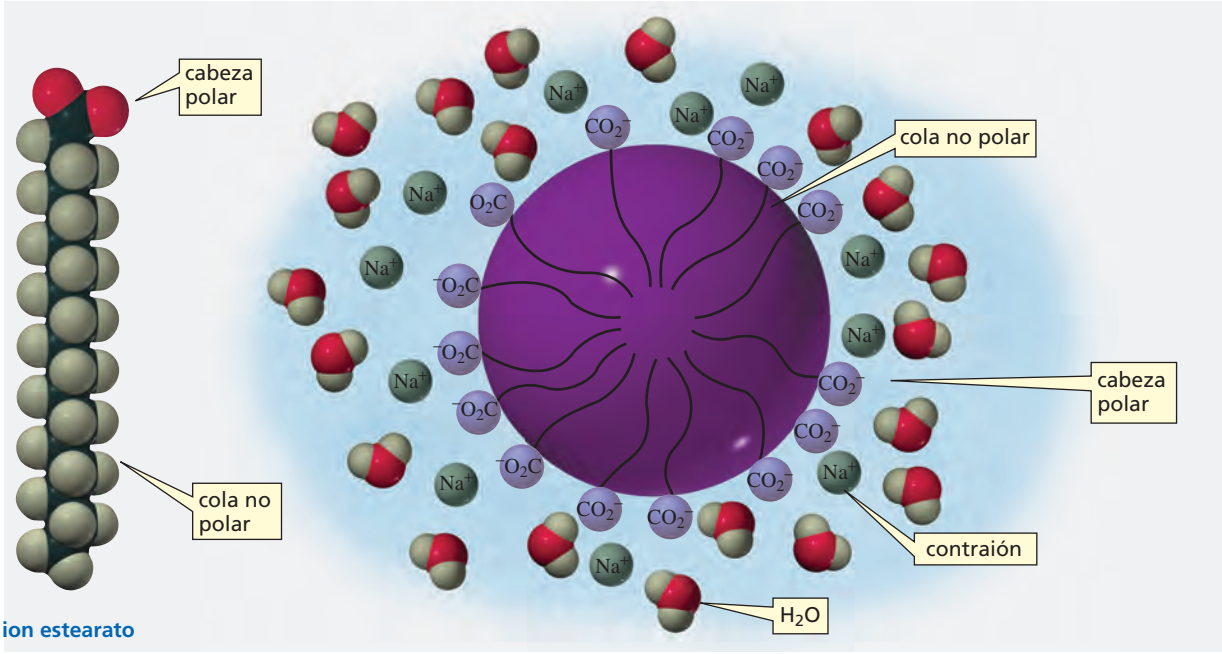


PROBLEMA 5 Resuelto

Un aceite obtenido del coco es inusual porque los tres componentes de ácido graso son idénticos. La fórmula molecular del aceite es $C_{45}H_{86}O_6$. ¿Cuál es la fórmula molecular del ion carboxilato obtenido cuando se saponifica el aceite?

Solución Cuando el aceite se saponifica forma glicerina y tres cantidades estequiométricas del ion carboxilato. Al perder la glicerina, la grasa pierde tres carbonos y cinco hidrógenos. Por tanto, los tres equivalentes del ion carboxilato tiene una fórmula molecular combinada de $C_{42}H_{81}O_6$. Al dividir entre tres da una fórmula molecular de $C_{14}H_{27}O_2$ para el ion carboxilato.

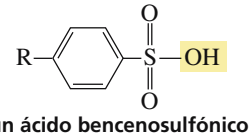
Los iones carboxilato de cadena larga no existen en una disolución acuosa como iones individuales. En su lugar, se ordenan en agrupaciones esféricas llamadas **micelas**. Cada micela contiene de 50 a 100 iones carboxilato de cadena larga y se asemeja a un balón. Las cabezas polares de los iones carboxilato, cada una acompañada de un contraión, están en el exterior de la esfera debido a su atracción hacia el agua, mientras que las colas no polares están inmersas en el interior de la esfera para minimizar su contacto con el agua. Las interacciones hidrofóbicas entre las colas no polares aumentan la estabilidad de la micela (Sección 17.12).



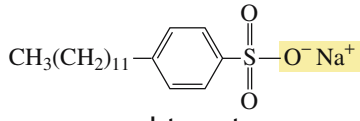
El agua por sí misma no es un limpiador muy efectivo porque la suciedad es transportada por moléculas no polares de aceite. El jabón tiene capacidad de limpiar porque las moléculas no polares del aceite se disuelven en el interior no polar de las micelas y se eliminan con la micela durante el enjuague.

Como la superficie de la micela está cargada, las micelas individuales se repelen entre sí en lugar de agruparse para formar grandes agregados. Sin embargo, en aguas «duras» (agua que contiene altas concentraciones de iones calcio y magnesio) las micelas forman agregados, que en algunos países se conoce como «anillo de la bañera» o «residuos de jabón».

La formación de éstos residuos de jabón en agua dura ha llevado a la búsqueda de materiales sintéticos que tuvieran las propiedades limpiadoras del jabón pero que no formaran estos residuos al encontrarse con los iones de calcio o magnesio. Los «jabones» sintéticos que se desarrollaron, conocidos como **detergentes** (del latin *detergere*, que significa «para limpiar»), son sales de ácidos bencensulfónicos. Las sales de calcio y magnesio de los ácidos bencenosulfónicos no forman agregados.



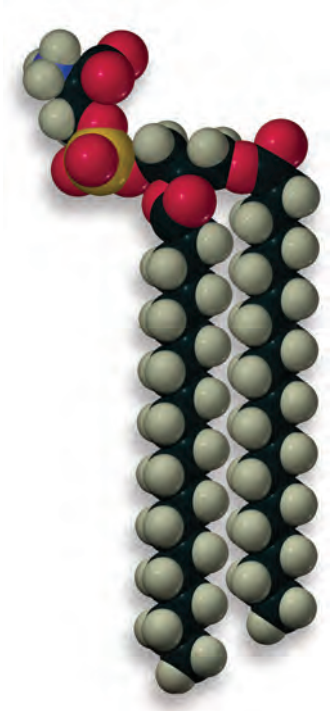
un ácido bencenosulfónico



un detergente

Después de la introducción de los detergentes en el mercado, se descubrió que aquellos con grupos alquilo de cadena lineal son biodegradables, mientras que los que tienen grupos alquilo con cadenas ramificadas no lo son. Por lo tanto, para evitar que los detergentes contaminen los ríos y lagos, los detergentes se fabrican solo con grupos alquilo de cadena lineal.

20.4 FOSFOGLICÉRIDOS Y ESFINGOLÍPIDOS


una fosfatidilserina
un fosfoglicérido

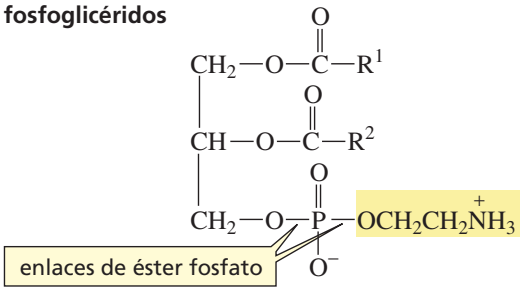
Para que los organismos puedan operar de forma apropiada, algunas de sus partes deben separarse de otras. A nivel celular, por ejemplo, el exterior de la célula se debe separar del interior. Las «grasosas» **membranas** celulares sirven como barrera. Además de aislar los contenidos de la célula, las membranas permiten el transporte selectivo de iones y moléculas orgánicas dentro y fuera de la célula.

Los **fosfoglicéridos** son los principales componentes de las membranas celulares. Los fosfoglicéridos son similares a los triglicéridos excepto que un grupo OH de la glicerina está esterificado con ácido fosfórico en lugar de un ácido graso. Por lo tanto, los fosfoglicéridos pertenecen a una clase más amplia de lípidos conocida como **fosfolípidos**. La fosfoglicéridos más comunes en la membrana tienen un segundo enlace de éster fosfato (es decir, fosfodiéster). Los fosfoglicéridos forman **membranas** al organizarse a sí mismos en una **bicapa lipídica** (ver página 97).

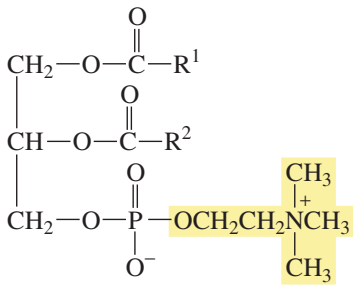
Los alcoholes más utilizados para formar el segundo grupo éster son la etanolamina, colina y serina. Las fosfatidiletanolaminas también llamadas cefalinas y fosfatidilcolinas se llaman lecitinas. Las lecitinas se añaden a las comidas como la mayonesa para evitar que se separen los componentes graso y acuoso.

La fluidez de una membrana está controlada por los componentes de los ácidos grasos de los fosfoglicéridos. Los ácidos grasos saturados disminuyen la fluidez debido a que sus cadenas hidrocarbonadas se pueden empacar de forma más compacta. Los ácidos grasos insaturados aumentan la fluidez porque su empaquetamiento es menos compacto. El colesterol también disminuye la fluidez (ver página 97). Solo las membranas animales contienen colesterol, por lo que son más rígidas que las membranas vegetales.

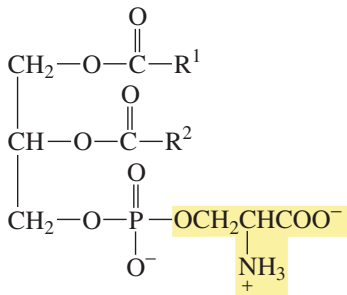
fosfoglicéridos



una fosfatidiletanolamina
una cefalina



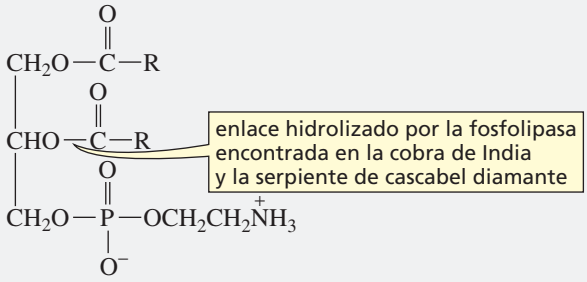
una fosfatidilcolina
una lecitina



una fosfatidilserina

El veneno de serpiente

El veneno de algunas serpientes contiene una fosfolipasa, una enzima que hidroliza un grupo éster de un fosfoglicérido. Por ejemplo, tanto la serpiente de cascabel diamante occidental como la cobra de India contienen una fosfolipasa que hidroliza un enlace éster de las cefalinas, lo que causa que se rompan las membranas de los glóbulos rojos.



Una serpiente de cascabel diamante occidental.

PROBLEMA 6♦

Las membranas contienen proteínas. Las proteínas integrales de membrana se extienden parcial o totalmente a través de la membrana, mientras que las proteínas periféricas de membrana se encuentran en el interior o exterior de la membrana. ¿Cuál es la diferencia probable en la composición de aminoácidos de las proteínas integrales y las proteínas periféricas de membrana?

Los lípidos que contienen un grupo fosfato se llaman fosfolípidos

PROBLEMA 7♦

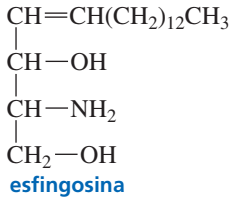
Una colonia de bacterias acostumbrada a un ambiente de 25 °C de temperatura se cambió a un ambiente idéntico, pero con temperatura de 35 °C. La mayor temperatura aumentó la fluidez de las membranas bacterianas. ¿Cómo pueden las bacterias volver a ganar la fluidez original de la membrana?

PROBLEMA 8♦

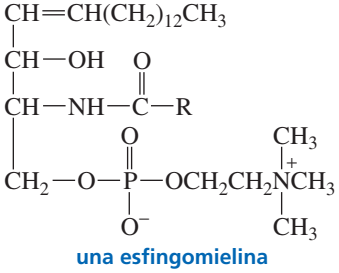
La membrana de fosfolípidos del ciervo tiene un mayor grado de insaturación en las células más cercanas a la pezuña que en las células más cercanas al cuerpo. ¿Por qué este rasgo es importante para la supervivencia?

Los **esfingolípidos** son otro tipo de lípidos presentes en las membranas. Son los principales componentes lipídicos en las vainas de mielina de las fibras nerviosas. En los esfingolípidos, el grupo amino de la esfingosina está enlazado a un grupo acilo de un ácido graso.

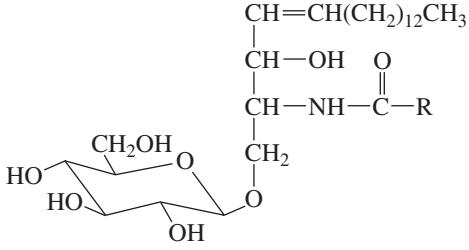
Dos de los tipos de esfingolípidos más comunes son las esfingomielinas y los cerebrósidos. En las esfingomielinas, el grupo OH primario de la esfingosina está enlazado a la fosfocolina o la fosfoetanolamina, en forma similar a los enlaces en las lecitinas y cefalinas. En los cerebrósidos, el grupo OH primario de la esfingosina está enlazado a un residuo de azúcar mediante un enlace β-glicosídico (Sección 16.8).



esfingosina



una esfingomielina



un glucocerebrósido

Esclerosis múltiple y vainas de mielina

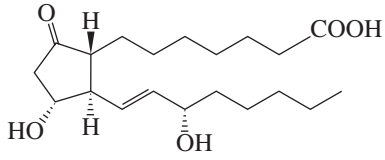
La vaina de mielina es una cubierta rica en lípidos que envuelve los axones de las células nerviosas. Está compuesta en gran parte de esfingolípidos y cerebrósidos, la vaina aumenta la velocidad de los impulsos nerviosos. La esclerosis múltiple es una enfermedad caracterizada por la pérdida de la vaina de mielina, y en consecuencia ralentiza los impulsos nerviosos y eventualmente provoca parálisis.

PROBLEMA 9

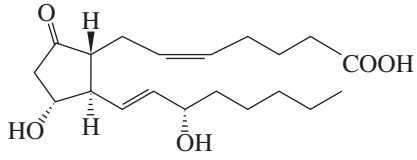
a. Dibuje las estructuras de dos diferentes esfingomielinas.
b. Dibuje la estructura de un galactocerebrósido.

20.5 LAS PROSTAGLANDINAS REGULAN LAS RESPUESTAS FISIOLÓGICAS

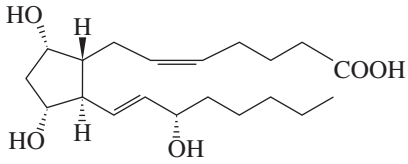
Las **prostaglandinas** se encuentran en todos los tejidos del cuerpo y son las responsables de regular diversas respuestas fisiológicas, como la inflamación, presión sanguínea, coagulación de la sangre, fiebre, dolor, inducción al parto, y los ciclos de vigilia-sueño. Todas las prostaglandinas tienen un anillo de cinco miembros con un ácido carboxílico de siete carbonos como sustituyente y un sustituyente adyacente hidrocarbonado de ocho carbonos. Los dos sustituyentes están en posición trans. La forma en que las prostaglandinas controlan la inflamación y la fiebre se analizó en la página 411.



PGE_1



PGE_2

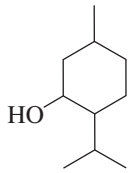


$PGF_{2\alpha}$

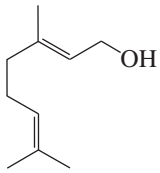
Las prostaglandinas se sintetizan a partir del ácido araquidónico, un ácido graso omega 6 de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces cis (ver página 411). En la célula, el ácido araquidónico se encuentra esterificado en la posición 2 de la glicerina en muchos fosfolípidos. El ácido araquidónico se sintetiza a partir del ácido linoleico, un ácido graso que se puede obtener mediante la dieta (Sección 20.1).

20.6 LOS TERPENOS CONTIENEN MÚLTIPLOS DE CINCO ÁTOMOS DE CARBONO

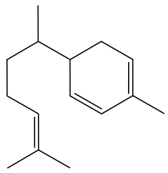
Los **terpenos** son una clase de compuestos que contienen 10, 15, 20, 25, 30 ó 40 carbonos. Se conocen más de 20.000 terpenos. Muchos se encuentran en los aceites esenciales de las plantas (en este caso esencial significa esencia o fragancia). Los terpenos pueden ser hidrocarburos o contener oxígeno y ser alcoholes, cetonas o aldehídos. Los terpenos que contienen oxígeno son llamados, a veces, **terpenoides**. Los terpenos y los terpenoides se han utilizado como especias, perfumes y medicinas por miles de años.



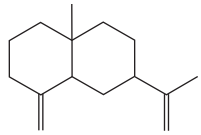
mentol
aceite de menta



geraniol
aceite de geranio

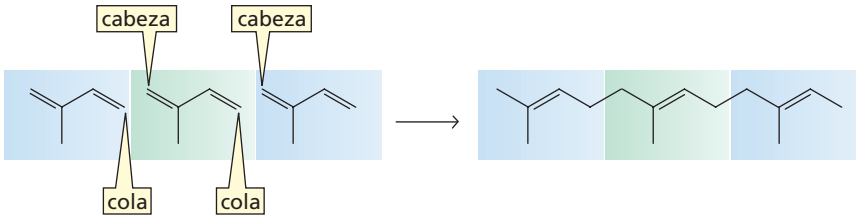


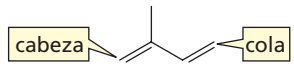
zingibereno
aceite de jengibre



β-selineno
aceite de apio

Los terpenos se construyen al unir unidades de isopreno de cinco carbonos, normalmente unidos de cabeza a cola (el extremo ramificado del isopreno se llama cabeza y el extremo sin ramificaciones se llama cola). El isopreno es el nombre común para el 2-metil-1,3-butadieno, un compuesto con cinco carbonos.





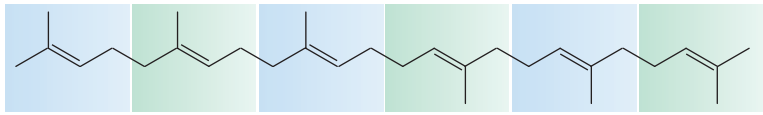
2-metil-1,3-butadieno
isopreno

En la Sección 20.7, se verá que el compuesto utilizado para la biosíntesis de los terpenos no es el isopreno sino el pirofosfato de isopentenilo, un compuesto con el mismo esqueleto de carbonos que el isopreno, pero con un grupo saliente que el isopreno no posee. Se verá también el mecanismo mediante el que las unidades del pirofosfato de isopentenilo se unen de cabeza a cola.

Un monoterpeno tiene 10 carbonos

Los terpenos se clasifican de acuerdo al número de carbonos que contienen. Los **monoterpenos** se componen de dos unidades de isopreno, por lo que tienen 10 carbonos. Los **diterpenos** (20 carbonos) se componen de cuatro unidades de isopreno. Los **sesquiterpenos**, con 15 carbonos, tienen tres unidades de isopreno (*sesqui* viene del latin que significa «uno y medio»). Muchas de las fragancias y sabores presentes en las plantas son monoterpenos o sesquiterpenos. Estos compuestos se conocen como *aceites esenciales*.

Los **triterpenos** (30 carbonos) y **tetraterpenos** (40 carbonos) tienen importantes roles biológicos. Por ejemplo, el **escualeno** (un triterpeno) es un precursor del colesterol, que es el precursor de todas las otras hormonas esteroideas (Sección 3.14). El licopeno y el caroteno son compuestos responsables del color rojo y naranja de muchas frutas y vegetales, ambos son tetraterpenos (ver página 361).



escualeno

PROBLEMA 10♦

Uno de los enlaces en el escualeno es cola a cola y no cabeza a cola. ¿Qué indica este dato sobre la forma en la que el escualeno se sintetiza en la naturaleza? (*Ayuda*: localice la posición del enlace cola a cola).

PROBLEMA 11

Identifique las unidades de isopreno en el licopeno y el β-caroteno. (Sus estructuras están en la página 361). ¿Puede detectar una similaridad en la forma en la que se biosintetizan el escualeno, licopeno y el β-caroteno?

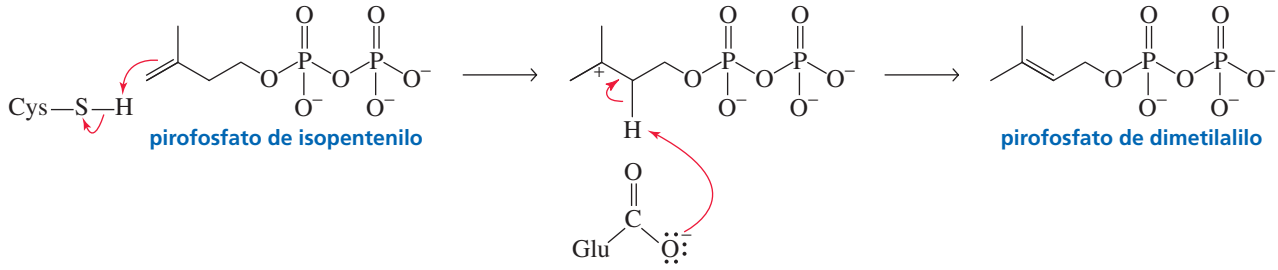
PROBLEMA 12

Muestre las dos formas en las que los enlaces de isoprenos se pueden unir cabeza a cola para formar mentol (la estructura del mentol se muestra en la página 615).

20.7 BIOSÍNTESIS DE LOS TERPENOS

Para la biosíntesis de los terpenos se necesitan, tanto el **pirofosfato de isopentenilo** como el **pirofosfato de dimetilalilo**. Por lo tanto, algunos pirofosfato de isopentenilos se deben convertir a pirofosfato de dimetilalilo antes de que la síntesis tenga lugar. Esta reacción catalizada enzimáticamente se desarrolla en dos etapas.

MECANISMO DE LA CONVERSIÓN DE PIROFOSFATO DE ISOPENTENILO A PIROFOSFATO DE DIMETILALILO

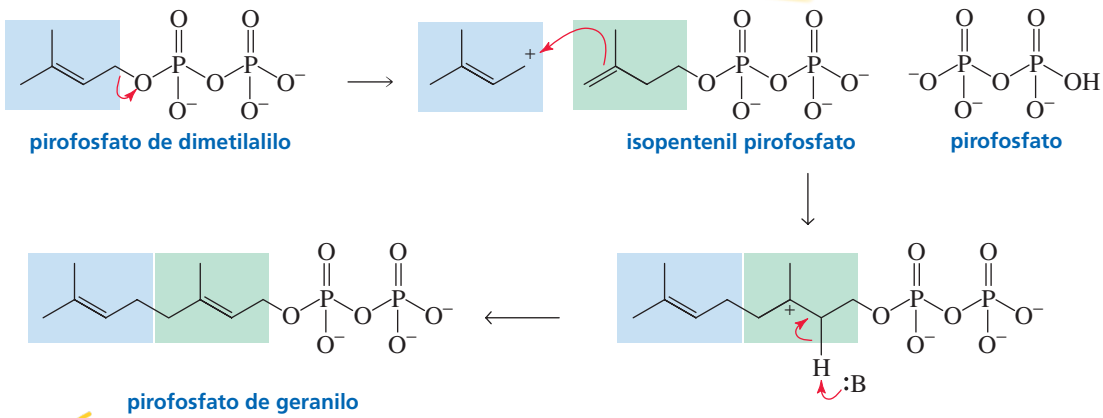


Al adicionar un protón y luego arrancar un protón convierte al pirofosfato de isopentenilo en pirofosfato de dimetilalilo

- Una cadena lateral de cisteína está en la posición adecuada en el sitio activo de la enzima para donar un protón al carbono sp^2 de un alcano que está enlazado a más hidrógenos (Sección 6.4).
- Una cadena lateral de glutamato puede arrancar un protón de un carbono β. Se debe recordar que el compuesto más estable se obtiene al arrancar un protón de un carbono β que está unido a menos hidrógenos (Sección 8.8).

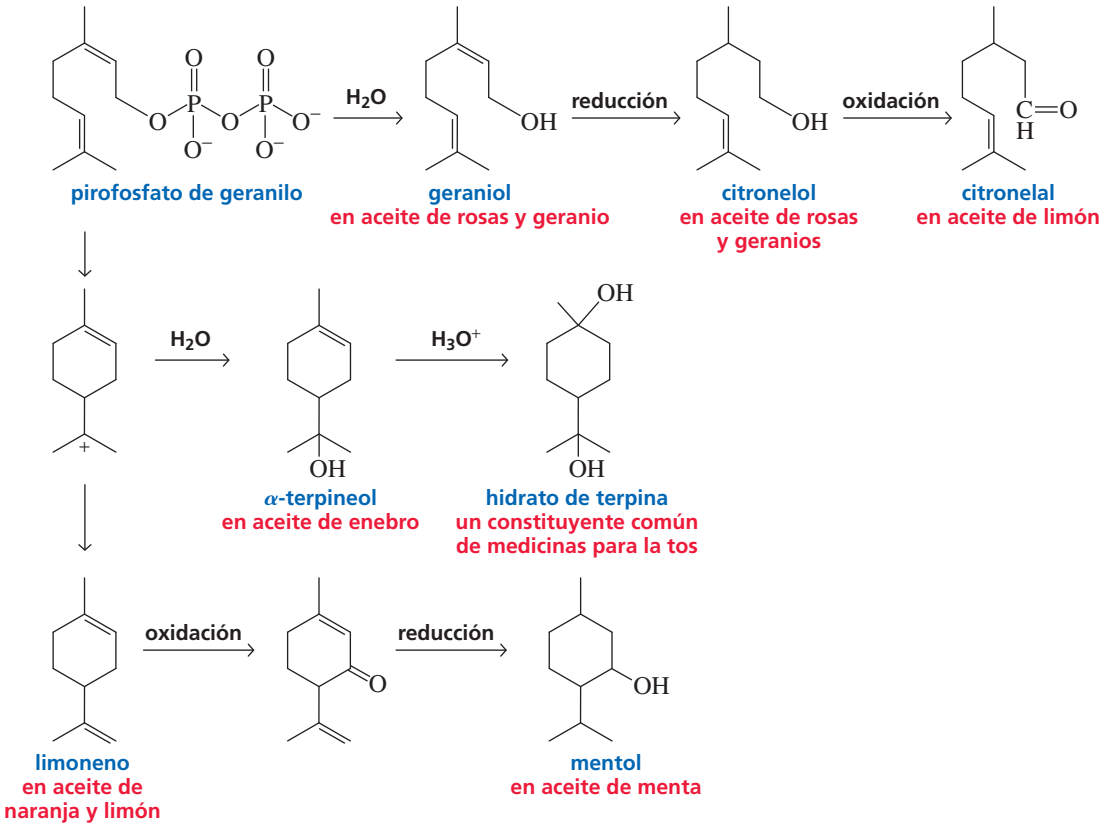
La reacción catalizada enzimáticamente entre el pirofosfato de dimetilalilo y el pirofosfato de isopentenilo generalmente forma pirofosfato, un compuesto de 10 carbonos.

MECANISMO PARA LA BIOSÍNTESIS DE TERPENOS



- La evidencia experimental sugiere que esta es una reacción S_N1 (véase el Problema 14). Así, el grupo saliente del pirofosfato del dimetilalilo sale formando un catión alílico.
- El pirofosfato de isopentenilo es el nucleófilo que ataca el catión alílico.
- Una base arranca un protón, formando pirofosfato de geranilo.

El esquema mostrado aquí explica cómo se sintetizan algunos de los monoterpenos a partir de pirofosfato de geranilo.

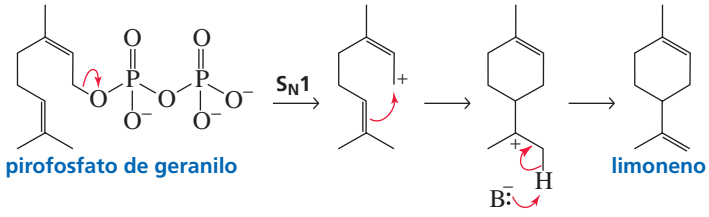


ESTRATEGÍA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Propuesta de un mecanismo para biosíntesis

Proponga un mecanismo para la biosíntesis de limoneno a partir de pirofosfato de geranilo.

Asumiendo que el pirofosfato de geranilo reacciona como el pirofosfato de dimetilalilo, el grupo saliente pirofosfato sale en una reacción S_N1. Los electrones del enlace π atacan el catión alílico formando un anillo de seis miembros y un nuevo carbocatión. Una base arranca un protón para formar un doble enlace.



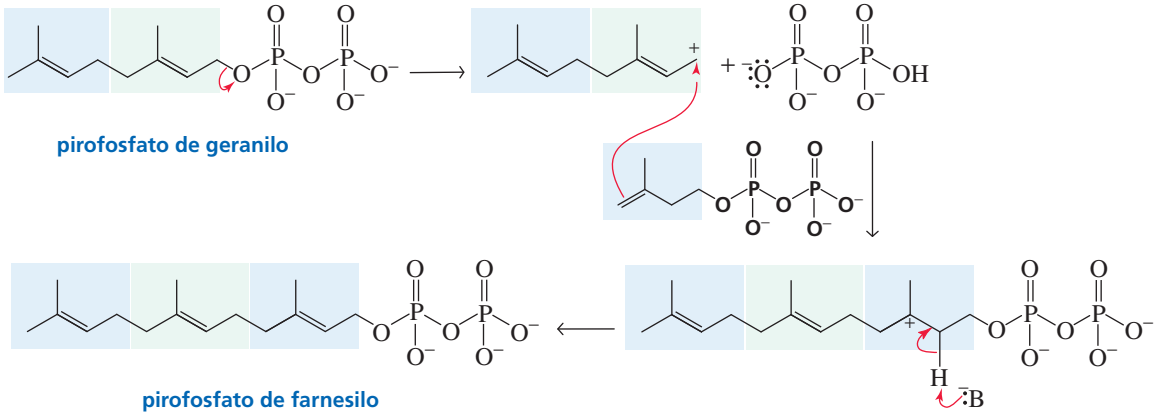
Ahora se puede utilizar esta estrategia para resolver el Problema 13.

PROBLEMA 13

Proponga un mecanismo para la biosíntesis del α-terpineol a partir de pirofosfato de geranilo.

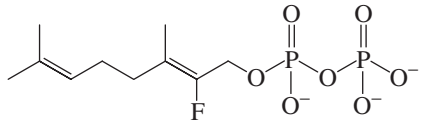
El pirofosfato de geranilo puede reaccionar con otra molécula de pirofosfato de isopentenilo para formar pirofosfato de farnesilo, un compuesto de 15 carbonos. El pirofosfato de farnesilo puede reaccionar con otra molécula de pirofosfato de isopentenilo para formar pirofosfato de geranilgeranilo, un compuesto de 20 carbonos.

dimetilalilo = 5 carbonos
isopentenilo = 5 carbonos
geranilo = 10 carbonos
farnesilo = 15 carbonos
geranilgeranilo = 20 carbonos

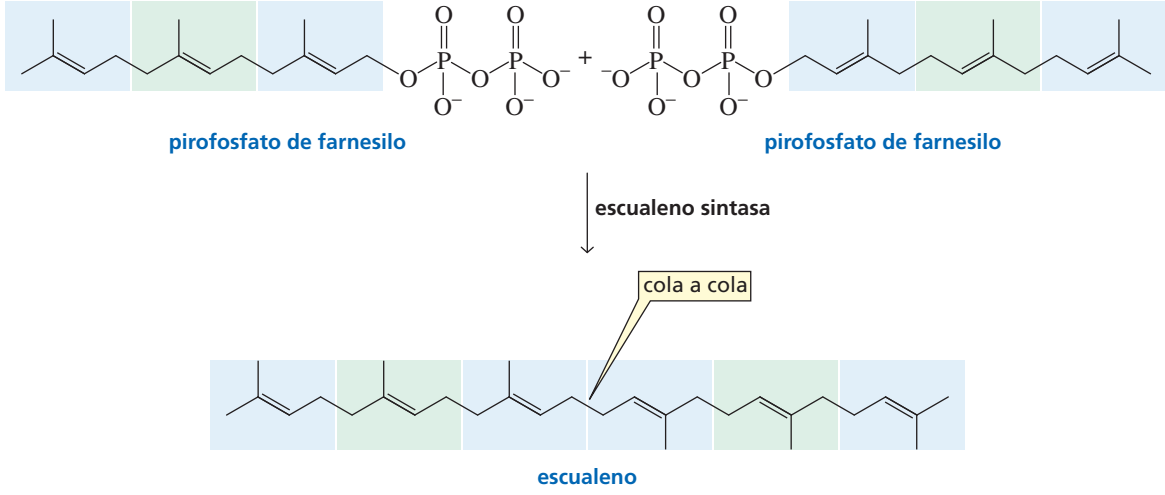


PROBLEMA 14♦

El pirofosfato de geranilo fluorosustituido mostrado aquí, reacciona con el pirofosfato de isopentenilo para formar pirofosfato de farnesilo fluorosustituido. La velocidad de la reacción es menos del 1% de la velocidad de reacción cuando se utiliza pirofosfato de geranilo sin sustituir. ¿Qué indica este dato sobre el mecanismo de la reacción?



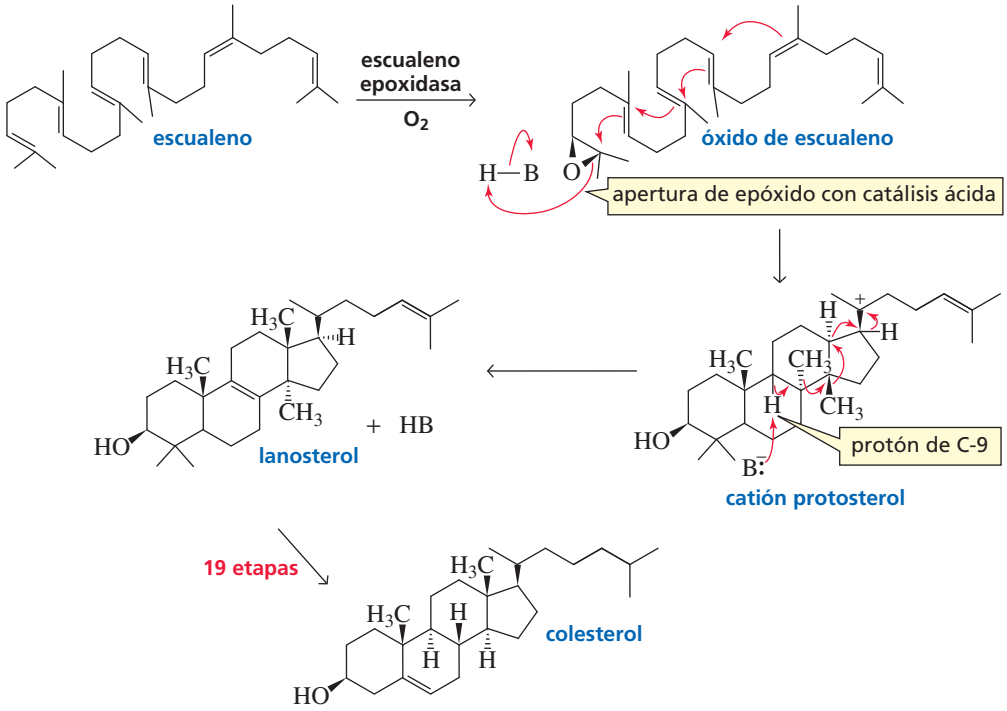
Dos moléculas de pirofosfato de farnesilo forman escualeno, un compuesto de 30 carbonos. La reacción es catalizada por la enzima escualeno sintasa, la cual une dos moléculas de cola a cola. Como se indicó antes, el escualeno es el precursor del colesterol, y el colesterol es el precursor de todas las hormonas esteroidales.



20.8 SÍNTESIS DEL COLESTEROL EN LA NATURALEZA

Se ha visto que el colesterol es el precursor de todas las hormonas esteroidales (Secciones 3.14, 6.10 y 12.0). El material de partida para la biosíntesis del colesterol es el triterpeno escualeno. El escualeno se convierte primero en lanosterol, que es convertido a colesterol en una serie de 19 etapas.

ETAPAS EN LA BIOSÍNTESIS DEL LANOSTEROL Y EL COLESTEROL



- La primera etapa es la epoxidación del doble enlace 2,3 del escualeno.
- La apertura del epóxido con catálisis ácida, inicia una serie de ciclaciones de las que resulta la formación del cation protosterol
- La eliminación del protón C-9 del catión inicia una serie de desplazamientos 1,2-hidruro y 1,2 metilo, resultando en lanosterol.

La conversión de lanosterol a colesterol requiere eliminar tres grupos metilo del lanosterol, reducir dos dobles enlaces, y crear un nuevo doble enlace. Arrancar grupos metilos de átomos de carbono no es sencillo, y se requieren muchas enzimas para realizar las 19 etapas. Así que ¿por qué se molesta la naturaleza? ¿Por qué no usar lanosterol en lugar de colesterol? Konrad Bloch (profesor de Bioquímica de la Universidad de Harvard de 1954 a 1982) respondió esta pregunta, cuando vio que las membranas que contienen lanosterol en lugar de colesterol son mucho más permeables. Las moléculas pequeñas son capaces de atravesar con facilidad las membranas que contienen lanosterol. Por cada grupo metilo que se le retira a la molécula de lanosterol, la membrana se vuelve cada vez menos permeable.

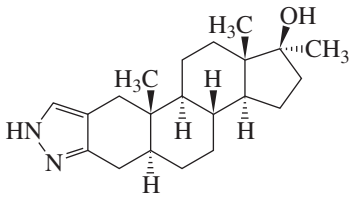
PROBLEMA 15♦

Dibuje los desplazamientos individuales 1,2 hidruro y 1,2 metilo responsables de la conversión del catión protosterol a lanosterol. ¿Cuántos hidruros están involucrados? ¿Cuántos desplazamientos de metilo?

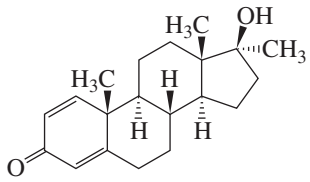
20.9 ESTEROIDES SINTÉTICOS

Los potentes efectos fisiológicos de los esteroides han llevado a los científicos, en su búsqueda de nuevos medicamentos, a sintetizar esteroides que no están disponibles en la naturaleza y a investigar sus efectos fisiológicos. Dos fármacos: estanozolol y Dianabol, tienen el mismo efecto en la construcción muscular que la testosterona. Los esteroides que colaboran en el desarrollos de los músculos se llaman *esteroides anabólicos*. Estos medicamentos solo están disponibles bajo prescripción y son utilizados para tratar

personas que han sufrido traumas con deterioro muscular. Estas mismas drogas se han administrado de forma ilegal a atletas y caballos de carreras para aumentar su masa muscular. Los esteoides anabólicos, cuando se toman en dosis relativamente altas, pueden causar tumores, desórdenes de personalidad y atrofia testicular.



estanozolol



Dianabol®

PROBLEMA 16

¿Cómo difieren en su estructura la testosterona, un esteroide natural para desarrollar la musculatura y el Dianabol un esteroide sintético para desarrollar la musculatura? (La estructura de la testosterona se muestra en la página 432).

CONCEPTOS A RECORDAR

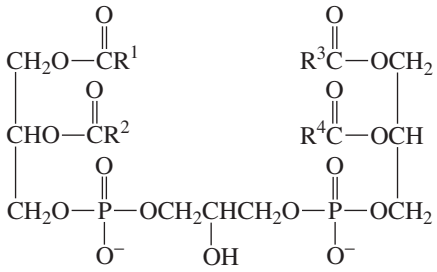
- Los **lípidos** son compuestos orgánicos, que se encuentran en los organismos vivientes, son solubles en solventes no polares.
- Los **ácidos grasos** son ácidos carboxílicos con largas cadenas hidrocarbonadas sin ramificaciones.
- Los enlaces dobles *cis* de los ácidos grasos insaturados presentes en la naturaleza están separados por un grupo CH_2.
- Las **ceras** son ésteres formados por ácidos carboxílicos de cadena larga y alcoholes de cadena larga.
- Los **triglicéridos** son compuestos en los cuales los tres grupos OH de la glicerina están esterificados con ácidos grasos.
- Los **triglicéridos** que son sólidos o semisólidos a temperatura ambiente son **grasas**; los triglicéridos líquidos son **aceites**.
- Los **fosfolípidos** son lípidos que contienen un grupo fosfato.
- Los **fosfoglicéridos** se diferencian de los triglicéridos en que el grupo OH terminal de la glicerina está esterificado con ácido fosfórico, en lugar de un ácido graso.
- Los **esfingolípidos** son similares a los fosfoglicéridos excepto que contienen esfingosina en lugar de colesterol.
- Las **prostaglandinas**, responsables de una variedad de respuestas fisiológicas, se sintetizan a partir de ácido araquidónico, un ácido graso de 20 carbonos.
- Los **terpenos** están constituidos por la unión de unidades de cinco carbonos, usualmente de cabeza a cola.
- Los **monoterpenos** (terpenos con dos unidades de isopreno) tienen 10 carbonos, los **sesquiterpenos** tienen 15, los **diterpenos** tienen 20, los **triterpenos** tienen 30 y los **tetraterpenos** tienen 40.
- El pirofosfato de isopentenilo es un compuesto de cinco carbonos utilizado en la biosíntesis de los terpenos.
- La reacción del **pirofosfato de dimetilalilo** (formado a partir de pirofosfato de isopentenilo) con **pirofosfato de isopentenilo** forma el pirofosfato de geranilo, un compuesto de 10 carbonos.
- El pirofosfato de geranilo puede reaccionar con otra molécula de pirofosfato de isopentenilo para formar pirofosfato de farnesilo, un compuesto de 15 carbonos.
- El pirofosfato de farnesilo puede reaccionar con otra molécula de pirofosfato de isopentenilo para formar pirofosfato de geranilgeranilo, un compuesto de 20 carbonos.
- Dos moléculas de pirofosfato de farnesilo forman **escualeno**, un compuesto de 30 carbonos.
- El escualeno es el precursor del **lanosterol**, que es el precursor del colesterol.
- El **colesterol** es el precursor de todas las hormonas esteroidales.

PROBLEMAS

17. Dibuje el producto que se obtendría de la reacción del colesterol con cada uno de los siguientes reactivos:
a. H_2/Pd/C **b.** cloruro de acetilo **c.** H_2SO_4, Δ **d.** H_2O, H^+ **e.** un peroxiácido.

18. ¿Tienen todos los triglicéridos el mismo número de centros asimétricos?

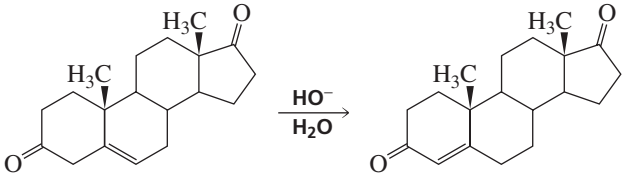
19. Las cardiolipinas se encuentran en los músculos del corazón. Dibuje los productos formados cuando una cardiolipina experimenta una hidrólisis catalizada por ácido.



una cardiolipina

20. La nuez moscada contiene un triglicérido simple, completamente saturado de masa molecular de 722. Dibuje su estructura.

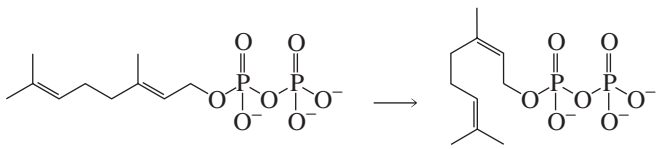
21. La 5-androsteno-3,17-diona se isomeriza a 4-androsteno-3,17-diona por el ion hidróxido. Proponga un mecanismo para esta reacción.



5-androsteno-3,17-diona 4-androsteno-3,17-diona

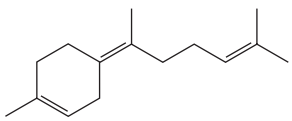
22. **a.** ¿Cuántos triglicéridos diferentes hay en los que un componente del ácido graso provenga del ácido laurico, y dos del ácido mirístico?
b. ¿Cuántos triglicéridos diferentes hay en los que un componente del ácido graso provenga del ácido laurico, uno del ácido mirístico, y uno del ácido palmítico?

23. Proponga un mecanismo para la conversión del isómero *E* del pirofosfato de geranilo al isómero *Z*.

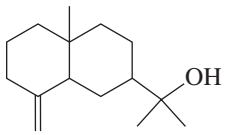


isómero *E* isómero *Z*

24. El pirofosfato de farnesilo forma el sesquiterpeno mostrado aquí. Proponga un mecanismo para esta reacción.

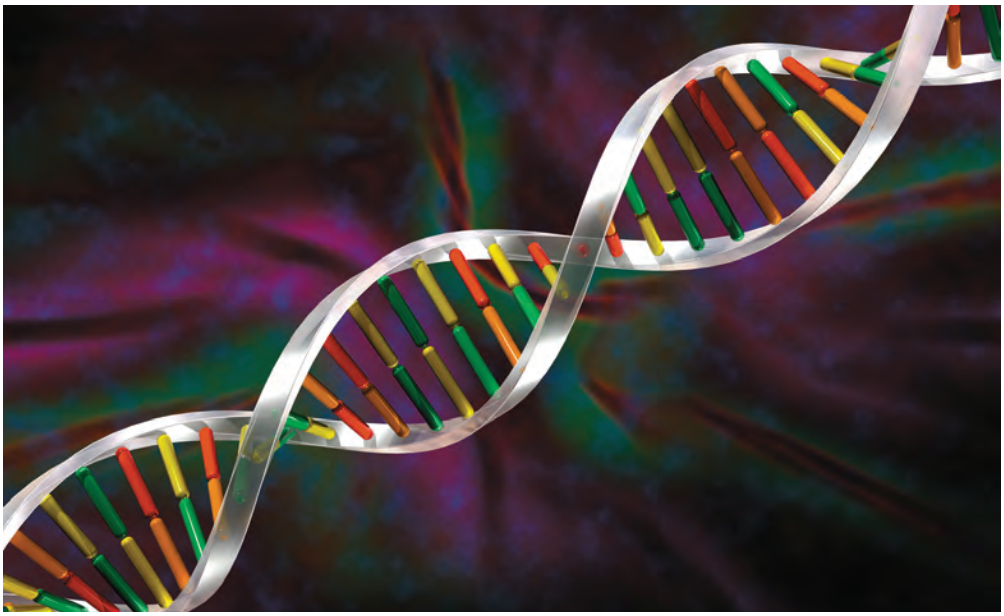


25. El eudesmol es un sesquiterpeno encontrado en el eucalipto. Proponga un mecanismo para su biosíntesis a partir de pirofosfato de farnesilo.



eudesmol

21 Química de los ácidos nucleicos



una doble hélice

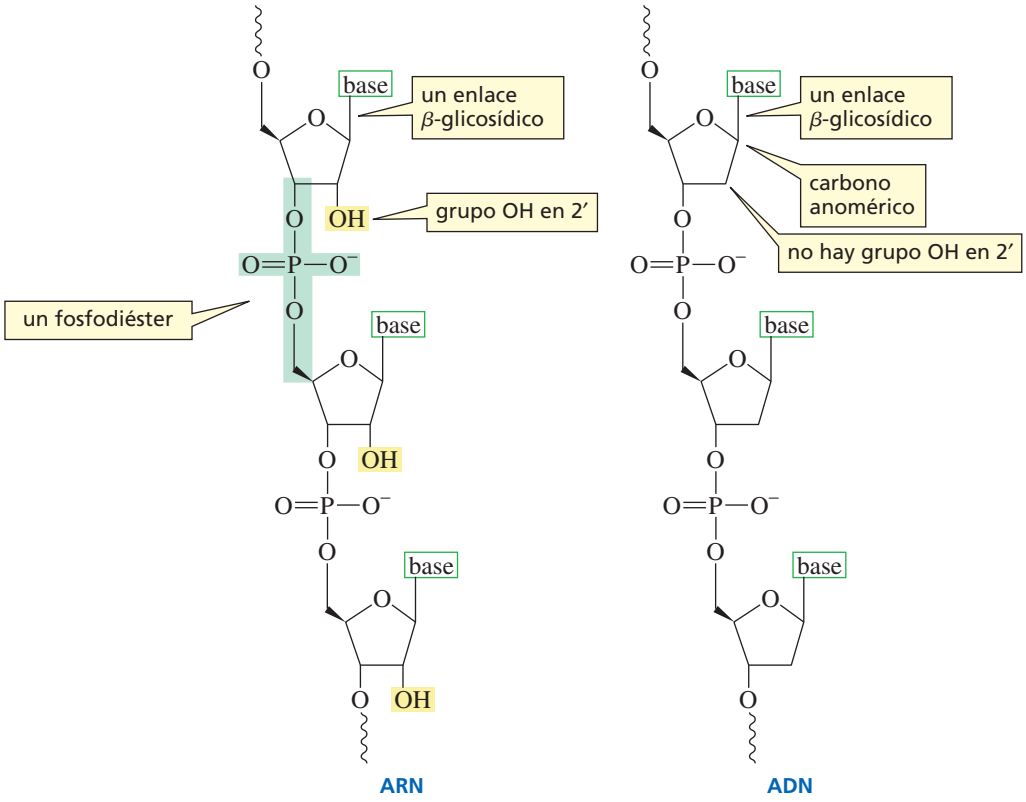
Se han estudiado dos de los tres principales tipos de biopolímeros: polisacáridos en el Capítulo 16 y proteínas en el Capítulo 17. Ahora, en este capítulo, se estudiará el tercer tipo de biopolímeros: los ácidos nucleicos. Hay dos tipos de ácidos nucleicos: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN). El ADN codifica la totalidad de la información hereditaria de un organismo y controla el crecimiento y división de las células. En todos los organismos (excepto ciertos virus), la información genética almacenada en el ADN se transcribe al ARN. Esta información se puede traducir en la síntesis de todas las proteínas requeridas para la estructura y función celular.

El ADN fue aislado en 1869 de los núcleos de los glóbulos blancos. Se le llamó *ácido nucleico* porque se encontró en los núcleos y era ácido. Finalmente, los científicos encontraron que los núcleos de todas las células contienen ADN, pero hasta 1944 no se demostró que el ADN podía ser transferido de una especie a otra junto con los rasgos hereditarios, y se dieron cuenta que el ADN es el portador de la información genética. En 1953, James Watson y Francis Crick describieron la estructura tridimensional del ADN, la famosa doble hélice.

21.1 NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

Los **ácidos nucleicos** son cadenas de anillos de azúcares de cinco miembros unidos por grupos fosfato. Obsérvese que los enlaces son **fosfodiésteres** (Figura 21.1). En el ARN, el anillo de azúcar de cinco miembros es la D-ribosa. En el ADN, es la 2-desoxi-D-ribosa (D-ribosa sin un grupo OH en la posición 2′).

El carbono anomérico de cada azúcar está enlazado a un nitrógeno de un compuesto heterocíclico con un enlace β-glicosídico. (En la Sección 16.6 se vio que en un enlace β el sustituyente en C-1 del anillo de furanosa apunta hacia arriba). Como los compuestos heterocíclicos son aminas, a menudo se les denomina **bases**.

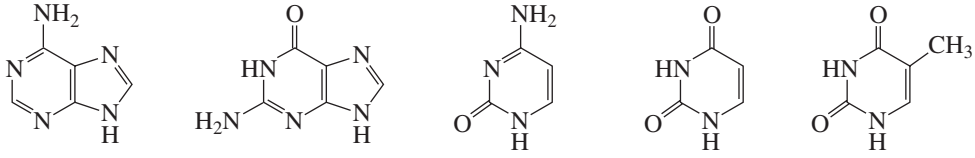


▲ Figura 21.1

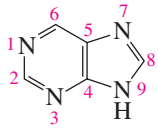
Los ácidos nucleicos están constituidos por una cadena de anillos de azúcares de cinco miembros unidos por grupos fosfato. Cada azúcar (D-ribosa en el ARN y 2′-desoxi-D-ribosa en el ADN) está unida a una amina heterocíclica (una base) mediante un enlace β-glicosídico.

Las enormes diferencias en la herencia entre las distintas especies y entre los miembros de la misma especie están determinadas por la secuencia de las bases en el ADN. Sorprendentemente, solo hay cuatro bases en el ADN. Dos son purinas sustituidas (adenina y guanina) y dos son pirimidinas sustituidas (citosina y timina).

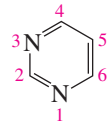
bases en el ADN y en el ARN



adenina guanina citosina uracilo timina



purina

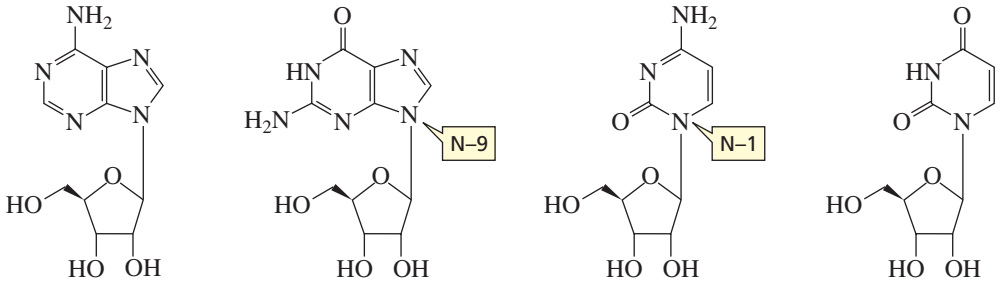


pirimidina

El ARN también contiene solo cuatro bases. Tres (adenina, guanina y citosina) son las mismas que en el ADN, pero la cuarta base en el ARN es el uracilo en lugar de la timina. Obsérvese que la timina y el uracilo solo difieren en un grupo metilo (la timina es el 5-metiluracilo). La razón por la que el ADN contiene timina en lugar de uracilo se explica en la Sección 21.10.

El carbono anomérico del anillo de furanosa está enlazado a las purinas en N-9 y a las pirimidinas en N-1. Un compuesto que contiene una base unida a la D-ribosa o la 2′-desoxi-D-ribosa se llama **nucleósido**. Las posiciones en el anillo del azúcar de un nucleósido están indicadas por números con prima (′) para distinguirlos de las posiciones del anillo de la base. Esta es la razón por la que el componente de azúcar del ADN se refiere como 2′-desoxi-D-ribosa.

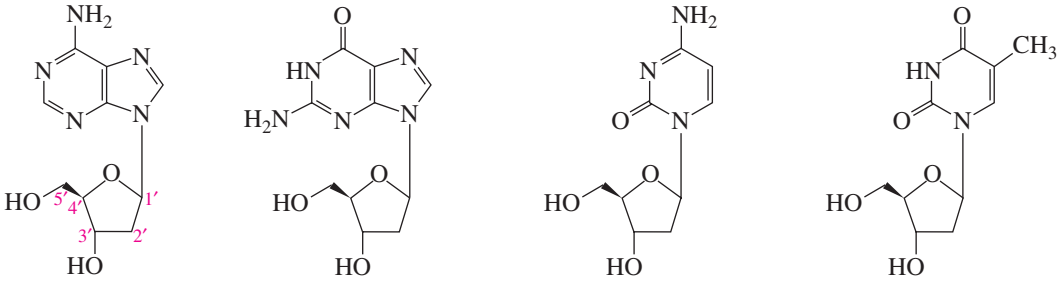
nucleósidos en el ARN



Nucleósido = base + azúcar

adenosina | guanosina | citidina | uridina

nucleósidos en el ADN



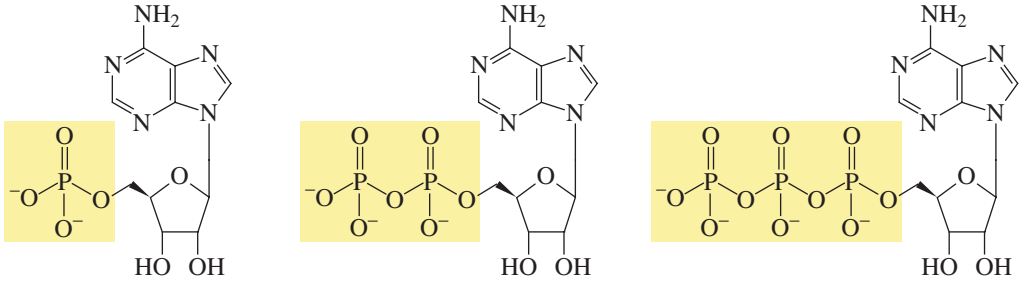
2′-desoxiadenosina | 2′-desoxiguanosina | 2′-desoxicitidina | timidina

Un **nucleótido** es un nucleósido con un grupo OH del azúcar unido a un ácido fosfórico mediante un enlace éster. A los nucleótidos del ARN es más preciso llamarlos **ribonucleótidos** y a los del ADN se les llama **desoxiribonucleótidos**.

Un nucleótido puede existir como un monofosfato, un difosfato o un trifosfato. Los nucleótidos se nombran agregando la palabra *monofosfato*, *difosfato* o *trifosfato* al nombre del nucleósido.

nucleótidos de adenosina

Nucleótido = base + azúcar + fosfato



5′-monofosfato de adenosina **AMP** | 5′-difosfato de adenosina **ADP** | 5′-trifosfato de adenosina **ATP**

Los nombres de los nucleótidos se abrevian: A, G, C, T, U (seguido por MP, DP o TP, según sea un mono, di o trifosfato), con una «d» delante si contiene 2′-desoxi-D-ribosa en lugar de D-ribosa. Por ejemplo: ATP, dATP.

En la Tabla 21.1 se pueden observar los nombres de las bases y de su correspondiente nucleósido (o nucleótido). Por ejemplo, adenina es la base, mientras que adenosina es el nucleósido (o nucleótido); de forma similar, la citosina es la base, mientras que la citidina es el nucleósido (o nucleótido), y así sucesivamente. Como el uracilo se encuentra solamente en el ARN, se muestra unido a la D-ribosa, pero no a la 2-desoxi-D-ribosa; igualmente, como la timina solo se encuentra en el ADN, se muestra unida a la 2-desoxi-D-ribosa, pero no a la D-ribosa.

Tabla 21.1 Nombres de las bases, nucleósidos y nucleótidos

Base	Ribonucleósido	Desoxiribo nucleósido	Ribonucleótido	Desoxiribo nucleótido
Adenina	Adenosina	2′-desoxiadenosina	5′-fosfato de adenosina	5′-fosfato de 2′-desoxiadenosina
Guanina	Gaunosina	2′-desoxiguanosina	5′-fosfato de guanosina	5′-fosfato de 2′-desoxiguanosina
Citosina	Citidina	2′-desoxicitidina	5′-fosfato de citidina	5′-fosfato de 2′-desoxicitidina
Timina	—	Timidina	—	5′-fosfato de timidina
Uracilo	Uridina	—	5′-fosfato de uridina	

La estructura del ADN: Watson, Crick, Franklin y Wilkins

Rosalind Franklin

James D. Watson nació en Chicago en 1928; se graduó en la Universidad de Chicago a la edad de 19 años y se doctoró tres años después en la Universidad de Indiana. En 1951, como becario post doctoral en la Universidad de Cambridge, Watson trabajó en la determinación de la estructura tridimensional del ADN.

Francis H.C. Crick (1916-2004) nació en Northampton, Inglaterra. Originalmente formado como físico, Crick investigó sobre el radar durante la segunda guerra mundial. Después de la guerra, intuyendo que el problema científico más interesante eran las bases físicas de la vida, ingreso a la Universidad de Cambridge para estudiar la estructura de las moléculas biológicas por rayos X. Era un estudiante de posgrado cuando realizó parte del trabajo que condujo a la propuesta de la estructura de la doble hélice del ADN. Recibió su doctorado en Química en 1953.

Rosalind Franklin (1920-1958) nació en Londres. Se graduó de la Universidad de Cambridge y estudió técnicas de difracción de rayos X en Paris. En 1951, regresó a Inglaterra y aceptó un puesto para desarrollar una unidad de difracción de rayos X en el departamento de biofísica del King′s College. Sus estudios de rayos X mostraron que el ADN era una hélice con los azúcares y grupos fosfato hacia el exterior de la molécula. Trágicamente nunca se protegió a sí misma de las fuentes de rayos X y murió sin saber qué papel desempeñó su trabajó en la determinación de la estructura del ADN y sin ser reconocida por su contribución.

Francis Crick (*izquierda*) y James Watson (*derecha*)

En 1962, Watson y Crick compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina con Maurice Wilkins por determinar la estructura de doble hélice del ADN. Wilkins (1916-2004), cuyos estudios con rayos X confirmaron la estructura de la doble hélice, nació en Nueva Zelanda de inmigrantes irlandeses y seis años después se trasladó a Inglaterra con sus padres. Se doctoró en la Universidad de Birmingham. Durante la segunda guerra mundial, se unió a otros científicos británicos que estaban trabajando con científicos estadounidenses en el desarrollo de la bomba atómica. Regresó a Inglaterra en 1945 y habiendo perdido el interés por la física, volcó su atención en la biología.

PROBLEMA 1

Dibuje la estructura de cada uno de los siguientes:

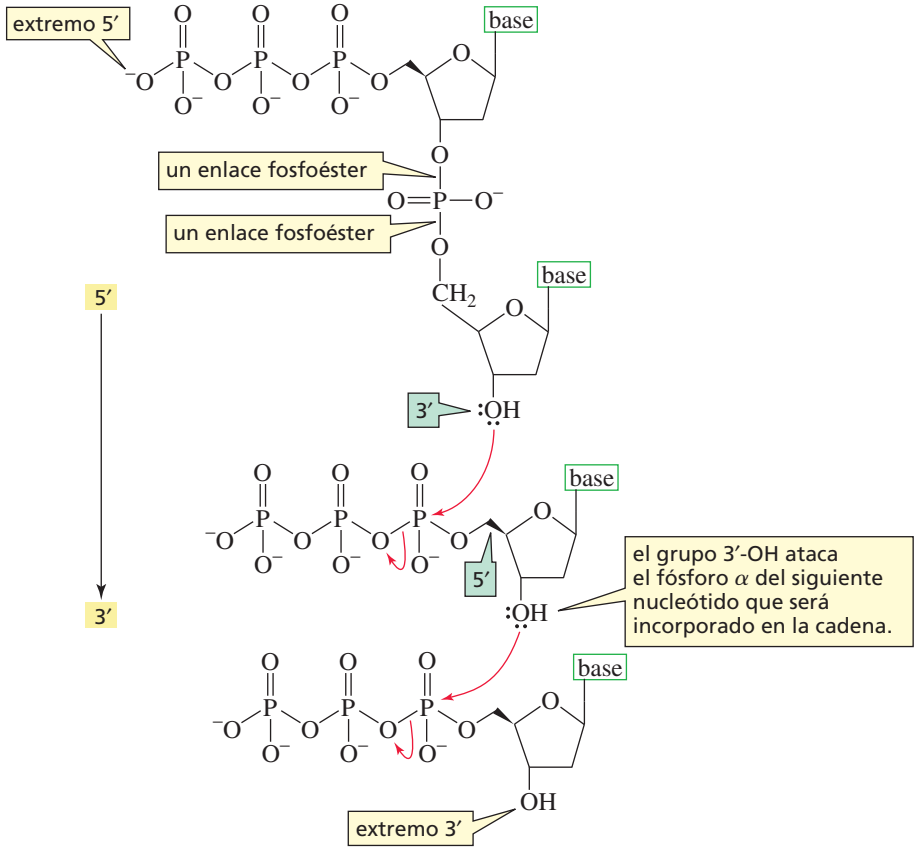
a. dCDP **b.** dTTP **c.** dUMP **d.** UDP **e.** 5′-trifosfato de guanosina **f.** 5′-monofosfato de adenosina

21.2 LOS ÁCIDOS NUCLEICOS ESTÁN COMPUESTOS DE SUBUNIDADES DE NUCLEÓTIDOS

Los ácidos nucleicos están compuestos de largas hebras de subunidades de nucleótidos (Figura 21.1). Un **dinucleótido** contiene dos subunidades de nucleótido, un **oligonucleótido** contiene de 3 a 10 subunidades y un **polinucleótido** contiene muchas subunidades. El ADN y el ARN son polinucleótidos.

Los nucleósidos trifosfato son los materiales de partida para la biosíntesis de los ácidos nucleicos. El ADN se sintetiza por las enzimas llamadas ADN *polimerasas*; el ARN

se sintetiza por las enzimas llamadas ARN *polimerasas*. Los nucleótidos se unen como resultado de una reacción S_N2 (Sección 8.1): el grupo 3′-OH de un nucleósido trifosfato ataca el fósforo α de otro nucleósido trifosfato, rompiendo un enlace fosfoanhídrido y eliminado pirofosfato (Figura 21.1). Así, el enlace fosfodiéster une el grupo 3′-OH de un nucleótido con el grupo 5′-OH del siguiente nucleótido, y el polímero creciente se sintetiza en la dirección de 5′ → 3′. En otras palabras, los nuevos nucleótidos se agregan al extremo 3′. El pirofosfato es subsecuentemente hidrolizado, lo que hace a la reacción irreversible (Sección 20.2). La irreversibilidad es importante para preservar la información genética en el ADN. Las hebras de ARN se biosintetizan en la misma forma, utilizando ribonucleósidos trifosfato en lugar de 2′-desoxiribonucleósidos trifosfato.



▶ Figura 21.2
Adición de nucleótidos a la hebra en crecimiento del ADN. La biosíntesis sucede en la dirección 5′ → 3′.

La **estructura primaria** de un ácido nucleico es la secuencia de las bases en la hebra. Por convenio, la secuencia de las bases se escribe en la dirección 5′ → 3′ (el extremo 5′ está a la izquierda). Se debe recordar que el nucleótido en el extremo 5′ de la hebra no tiene un grupo trifosfato en 5′ y el nucleótido en el extremo 3′ tiene un grupo hidroxilo en 3′ sin enlazar.

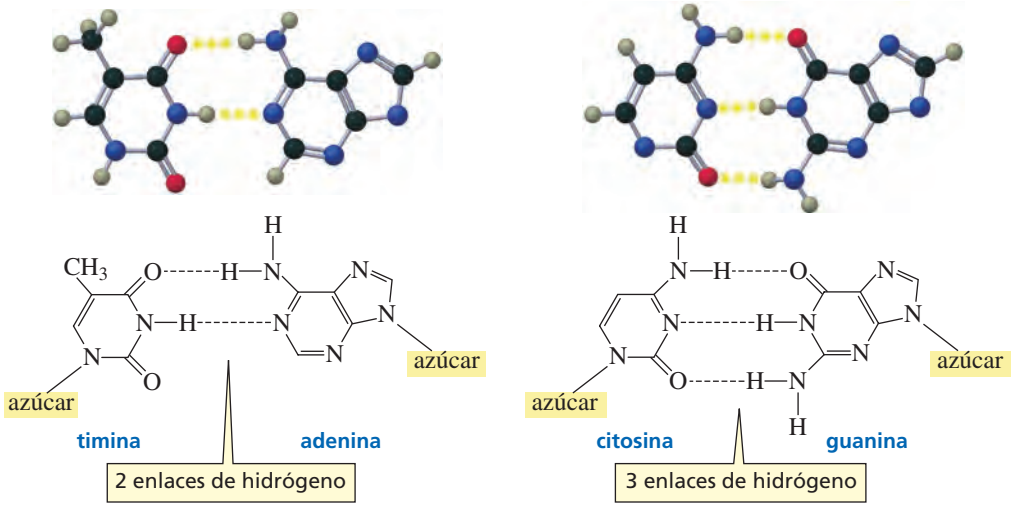
21.3 ESTRUCTURA SECUNDARIA DEL ADN. LA DOBLE HÉLICE

Watson y Crick, con la ayuda de los datos de rayos X de Rosalind Franklin, concluyeron que el ADN consiste en dos hebras de nucleótidos, con la cadena principal de azúcares-fosfatos hacia el exterior y las bases hacia el interior. Las hebras son antiparalelas (corren en direcciones opuestas) y se unen entre sí mediante enlaces de hidrógeno entre las bases de una hebra y las bases de la otra hebra (Figura 21.3).

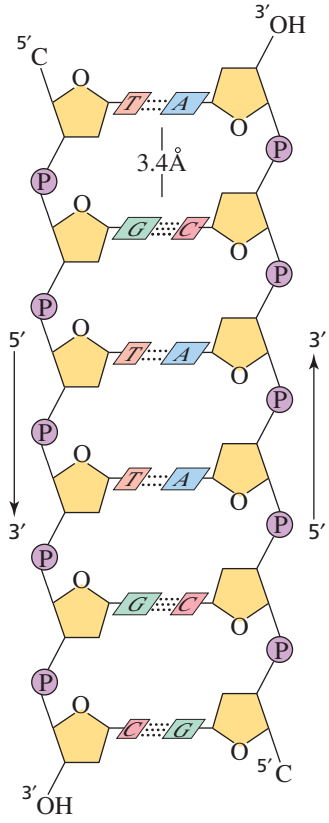
La adenina (A) siempre se aparea con la timina (T), y la guanina (G) siempre se aparea con la citosina (C). Esto significa que las dos hebras son *complementarias*: donde hay una A en una hebra, hay una T en la hebra opuesta; y donde hay una G en una hebra, hay una C en la otra hebra (Figura 21.3). Por tanto, si se conoce la secuencia de bases en una hebra, se puede saber la secuencia de bases en la otra hebra.

¿Por qué A se aparea con T?¿Por qué G se aparea con C? En primer lugar, el ancho de la molécula con dos hebras es relativamente constante, así que una purina se debe aparear con una pirimidina. Si las purinas más grandes se apareasen, las hebras tendrían protuberancias; si las pirimidinas se apareasen, las hebras empujarían hacia adentro para acercar dos pirimidinas lo suficientemente cerca para formar puentes de hidrógeno. Pero ¿qué hace que A (una purina) se aparee con T (una pirimidina) antes que con C (la otra pirimidina)?

El apareamiento de la base está dictado por los enlaces de hidrógeno. La adenina forma dos enlaces de hidrógeno con timina, pero solo formaría un enlace de hidrógeno con la citosina. La guanina forma tres enlaces de hidrógeno con la citosina pero solo formaría uno con la timina (Figura 21.4).



▲ Figura 21.4
Apareamiento de bases en el ADN: la adenina y la timina forman dos enlaces de hidrógeno; la citosina y la guanina forman tres enlaces de hidrógeno.

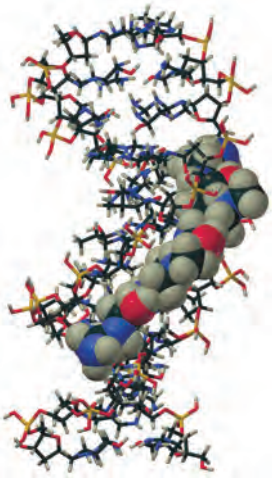


▲ Figura 21.3
La cadena principal de azúcares-fosfato del ADN está hacia el exterior y las bases están hacia el interior; las A se aparean con T y las G con C. Las dos hebras son antiparalelas, es decir, corren en direcciones opuestas.

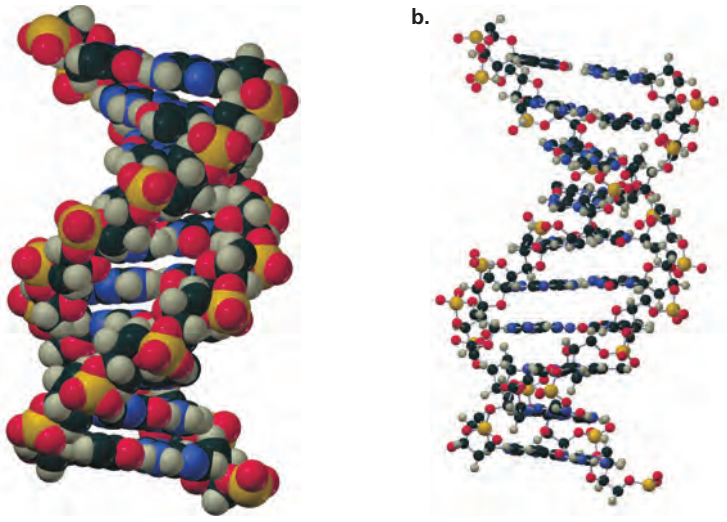
Las dos hebras antiparalelas del ADN no son lineales sino que están retorcidas dentro de la hélice, en torno a un eje común (Figura 21.5a). Los pares de bases son planos y paralelos entre sí en el interior de la hélice (Figura 21.5b). La estructura secundaria es conocida como la **doble hélice**. La doble hélice se asemeja a una escalera de caracol: los pares de bases son los peldaños y la estructura principal de azúcares fosfato son los pasamanos (ver páginas 674 y 675). Los fosfatos cargados negativamente repelen los nucleófilos, lo que evita la ruptura de los enlaces fosfodiéster.

Los enlaces de hidrógeno entre los pares de bases son solo una de las fuerzas que sostienen juntas las dos hebras de ADN de la doble hélice. Las bases son moléculas aromáticas planas que se apilan por encima de las otras, cada par está ligeramente rotado con respecto al siguiente par, como una mano de naipes parcialmente abierta. En esta disposición, hay interacciones de Van der Walls favorables entre los dipolos mutuamente inducidos de los pares de bases adyacentes. Estas interacciones se conocen como «**interacciones de apilamiento**», son fuerzas de atracción débiles, que cuando se suman contribuyen significativamente a la estabilidad de la doble hélice.

Hay dos surcos diferentes que se alternan en la hélice del ADN; un **surco mayor** y un **surco menor** más estrecho. Las proteínas y otras moléculas se pueden unir a los surcos. La naturaleza de los grupos funcionales que forman los enlaces de hidrógeno próximos a cada surco determinan el tipo de moléculas que se unirán al surco. Por ejemplo, la netropsina es un antibiótico que trabaja por unión al surco menor del ADN (Figura 21.6).



▲ Figura 21.6
El antibiótico netropsina se une en el surco menor del ADN.



▲ Figura 21.5
a) La doble hélice del ADN.
b) Las bases en el interior de la hélice son planas y paralelas.

PROBLEMA 2♦

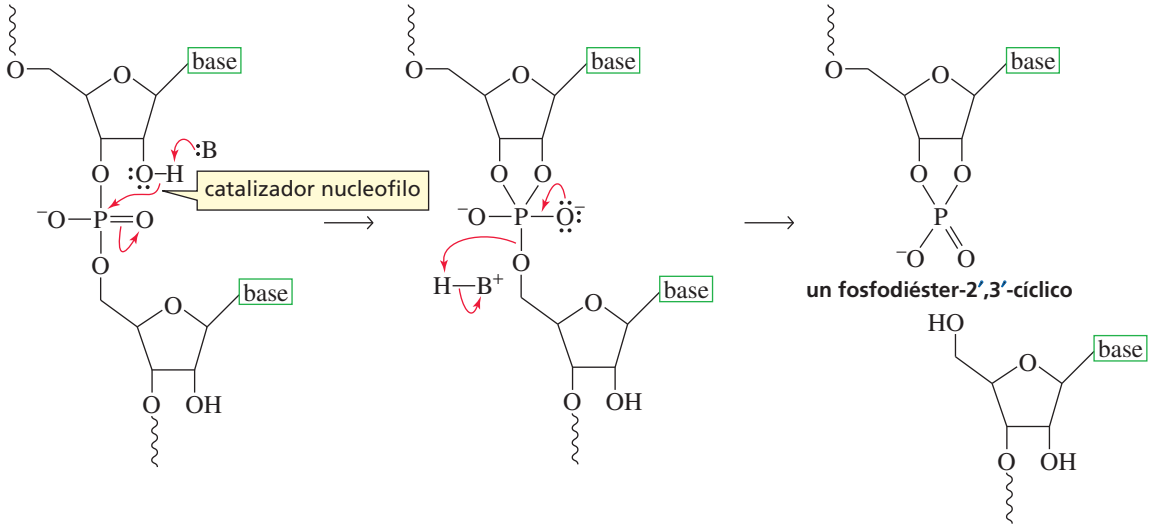
Si una de las hebras de ADN tiene la siguiente secuencia de bases corriendo en la dirección 5′→3′,

5′—G—G—A—C—A—A—T—C—T—G—C—3′

a. ¿cuál es la secuencia de bases en la hebra complementaria?
b. ¿qué base es la más cercana al extremo 5′ en la hebra complementaria?

21.4 ¿POR QUÉ EL ADN NO TIENE UN GRUPO 2′-OH?

A diferencia del ADN, el ARN no es estable porque el grupo 2′-OH de la ribosa actúa como catalizador nucleófilo en la ruptura del ARN (Figura 21.7). Esto explica por qué el grupo 2′-OH está ausente en el ADN. El ADN debe permanecer intacto durante toda la vida de la célula a fin de preservar la información genética. Si la ruptura del ADN fuese fácil, tendría desastrosas consecuencias para la célula y para la vida misma. El ARN, por el contrario, se sintetiza cuando es preciso y se degrada una vez que ha servido a su propósito.



▲ Figura 21.7
Catálisis de la ruptura del ARN por el grupo 2′-OH. El ARN experimenta la ruptura 3 mil millones de veces más rápido que el ADN.

PROBLEMA 3

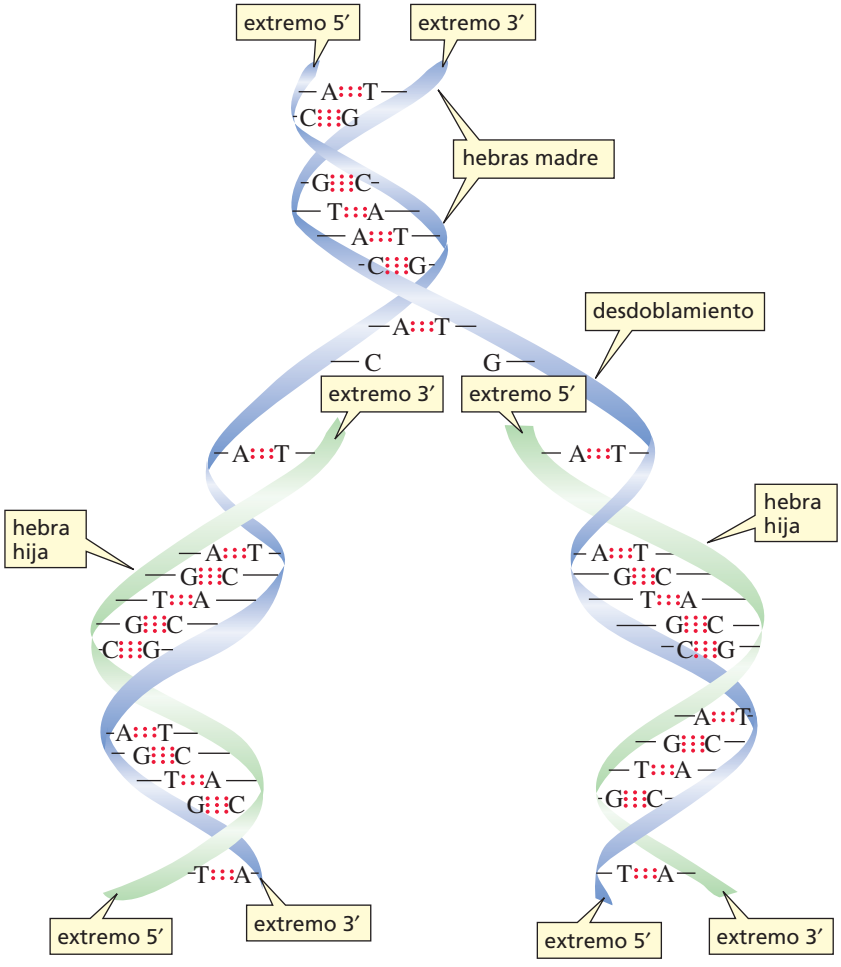
El fosfodiéster 2′,3′-cíclico que se forma (Figura 21.7) cuando el ARN se rompe, reacciona con agua formando una mezcla de los nucleótidos 2′ y 3′ fosfato. Proponga un mecanismo para esta reacción.

21.5 LA BIOSÍNTESIS DEL ADN SE LLAMA REPLICACIÓN

La información genética de una célula humana está contenida en 23 pares de cromosomas. Cada cromosoma se compone de miles de **genes** (segmentos de ADN). El ADN total de una célula humana (el **genoma humano**) contiene 3.100 millones de pares de bases.

Parte de la expectación creada por la propuesta de estructura del ADN de Watson y Crick fue porque la estructura sugería desde el principio cómo el ADN es capaz de pasar la información genética a las generaciones siguientes. Debido a que las dos hebras son complementarias. Ambas portan la misma información genética. Así, cuando los organismos se reproducen, las moléculas de ADN se copian usando el mismo principio de apareamiento de las bases que es fundamental para su estructura, es decir, cada hebra puede servir de molde para la síntesis de la nueva hebra complementaria (Figura 21.8). Las nuevas moléculas de ADN (hijas) son idénticas a la molécula original (madre), y, por tanto, contienen toda la información genética original. La síntesis de copias idénticas de ADN se llama **replicación**.

Todas las reacciones involucradas en la síntesis de ácidos nucleicos son catalizadas por enzimas. La síntesis del ADN tiene lugar en una región de la molécula donde las hebras



ADN

▲ Figura 21.8

Replicación del ADN. La hebra hija verde a la izquierda se sintetiza de forma continua en la dirección 5′ → 3′; la hebra hija verde a la derecha se sintetiza de forma discontinua en la dirección 5′ → 3′.

han empezado a separarse. Debido a que un ácido nucleico solo puede ser sintetizado en la dirección 5′ → 3′, solo la hebra hija a la izquierda en la Figura 21.8 se sintetiza continuamente en una sola pieza (debido a que se sintetiza en la dirección 5′ → 3′). La otra hebra hija necesita crecer en la dirección 3′ → 5′, por lo que se sintetiza discontinuamente en pequeñas piezas. Cada pieza se sintetiza en la dirección 5′ → 3′ y los fragmentos se unen por la enzima llamada ADN ligasa (ver Figura 17.10 en la página 573). Cada una de las dos nuevas moléculas de ADN (llamadas moléculas hijas) contiene una de las hebras madre (hebra azul en la Figura 21.8) y una nueva hebra recién sintetizada (hebra verde). Este proceso se llama **replicación semiconservativa**.

PROBLEMA 4

Usando una linea oscura para la hebra madre del ADN y una linea ondulada para el ADN sintetizado a partir de la hebra madre, muestre como se verían las moléculas de ADN en la cuarta generación (la generación de la hebra madre es la primera generación).

21.6 ADN Y HERENCIA

Si el ADN contiene la información hereditaria, debe haber un método para decodificar dicha información. La decodificación ocurre en dos etapas.

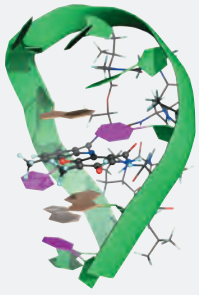
1. La secuencia de bases en el ADN provee un modelo para la síntesis de ARN; la síntesis de ARN a partir de un modelo de ADN se llama **transcripción** (Sección 21.7).
2. La secuencia de bases en el ARN determina la secuencia de aminoácidos en una proteína; la síntesis de una proteína a partir de un modelo de ARN se llama **traducción** (Sección 21.9).

Transcripción: ADN → ARN

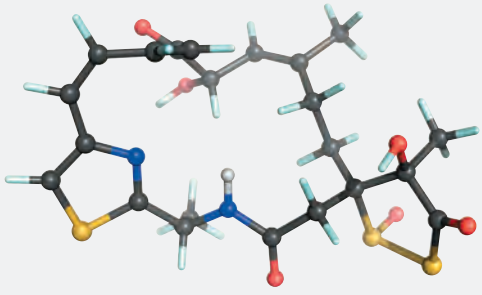
Traducción: ARNm → proteína

Productos naturales que modifican el ADN

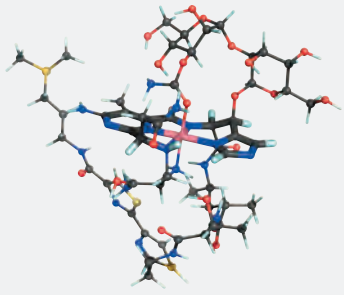
Más de tres cuartas partes de los medicamentos contra el cáncer clínicamente aprobados son compuestos de productos naturales, compuestos derivados de plantas, organismos marinos o microbios que interactúan con el ADN. Dado que el cáncer se caracteriza por el crecimiento incontrolado y proliferación celular, los compuestos que interfieren con la replicación o transcripción de ADN detienen el crecimiento de las células cancerosas. Estos fármacos pueden interactuar con el ADN uniéndose entre los pares de bases (llamado intercalación) o uniéndose a su surco mayor o su surco menor. Los tres tipos de medicamentos anticancerígenos analizados aquí fueron aislados de la bacteria *Streptomyces* que se encuentra en el suelo.



actinomicina D



leinamicina



bleomicina

Dado que los compuestos intercalantes se quedan emparedados entre las bases apiladas en el ADN, son planos y a menudo aromáticos. Su unión al ADN se estabiliza por interacciones de apilamiento con las bases vecinas. La actinomicina D es un ejemplo de un intercalador. Cuando los medicamentos se unen al ADN, distorcionan la doble hélice del ADN, inhibiendo tanto la transcripción como la traducción del ADN. La actinomicina D se ha utilizado para tratar diversos tipos de cánceres.

Los medicamentos que se unen a los surcos mayor y menor del ADN lo hacen por combinación de enlaces de hidrógeno, interacciones de Van der Waals y atracciones electrostáticas, las mismas fuerzas que las proteínas usan para unirse a sus sustratos. La leinamicina es un ejemplo de un fármaco anticáncer que se une al surco mayor. Una vez unido, alquila la posición N-7 del anillo de purina.

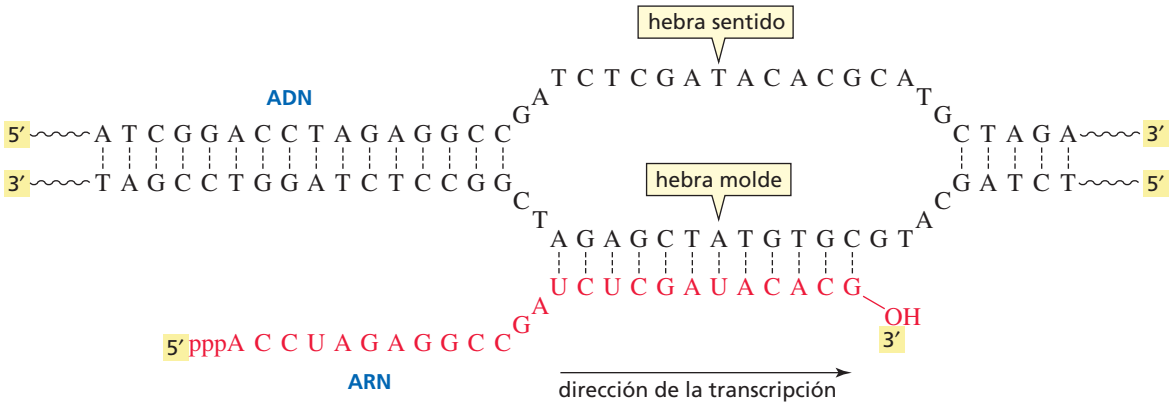
La bleomicina se une al surco menor del ADN. Una vez en el surco menor, utiliza un enlace a un átomo de hierro para arrancar un átomo de hidrógeno del ADN, el primer paso en la ruptura del ADN. Este medicamento ha sido aprobado para el tratamiento del linfoma de Hodgkin.

No se debe confundir transcripción con traducción: estas palabras son usadas justo como se usan en el español. Transcripción (ADN a ARN) es *copiar en el mismo lenguaje* (en este caso lenguaje de nucleótidos). Traducción (ARN a proteína) es *cambiar a otro lenguaje* (el lenguaje de los aminoácidos). Primero, se estudiará la transcripción.

21.7 LA BIOSÍNTESIS DEL ARN SE LLAMA TRANSCRIPCIÓN

La transcripción se inicia cuando el ADN se desenrolla en un sitio particular (llamado un *sitio promotor*) para formar dos hebras individuales. Una de las hebras se llama **hebra sentido**. La hebra complementaria se llama **hebra molde**. Con la finalidad de sintetizar el ARN en la dirección 5′ → 3′, la hebra molde se lee en la dirección 3′ → 5′ (Figura 21.9). Las bases en la hebra molde especifican las bases que se necesitan incorporar en el ARN siguiendo el mismo principio de apareamiento de bases usado en la replicación del ADN. Por ejemplo, cada guanina en la hebra molde especifica la incorporación de citosina en el ARN. (Se debe recordar que en el ARN, se utiliza el uracilo en lugar de timina). Dado que tanto el ARN y el sentido de la hebra de ADN son complementarios a la hebra molde, el ARN y la hebra sentido del ADN tienen la misma secuencia, salvo que el ARN tiene un uracilo donde la hebra sentido tiene una timina. Así como existen sitios promotores en el ADN que señalan dónde iniciar la síntesis de ARN, hay sitios que señalan que no se deben añadir más bases a la cadena en crecimiento del ARN.

El ARN se sintetiza en la dirección 5′ → 3′.



▲ Figura 21.9
Transcripción: uso del ADN como molde para la síntesis del ARN.

Hasta hace poco, se creía que solo se utilizaba, aproximadamente, el 2 % del ADN de nuestras células para formar las proteínas y que el resto no contenía información. Sin embargo, el conocimiento sobre el ADN ha crecido enormemente desde que se secuenció el primer genoma humano en el año 2000. Se ha identificado la función biológica de alrededor del 80 % del ADN en el genoma humano, y en futuros experimentos se espera identificar la función del resto.

Aparentemente, hay una gran cantidad de ADN con misiones reguladoras. Existen cerca de 150 tipos de células humanas, y cada una lleva el ADN que codifica 21.000 proteínas. Pero solo un subconjunto de estas se activa en cada célula en particular. Por ejemplo, el gen que hace el cabello no se activa en las células que hacen la insulina y viceversa.

Ahora se sabe que hay aproximadamente 30.000 genes adicionales que son moldes para el ARN que no se traduce en proteínas. En vez de esto, el ARN se usa para regulación. En otras palabras, estas hebras de ARN parecen ser los interruptores de encendido y de apagado de los genes. Este enorme número de interruptores ha sorprendido a los científicos. Ahora el problema es averiguar cómo trabajan estos interruptores.

PROBLEMA 5♦

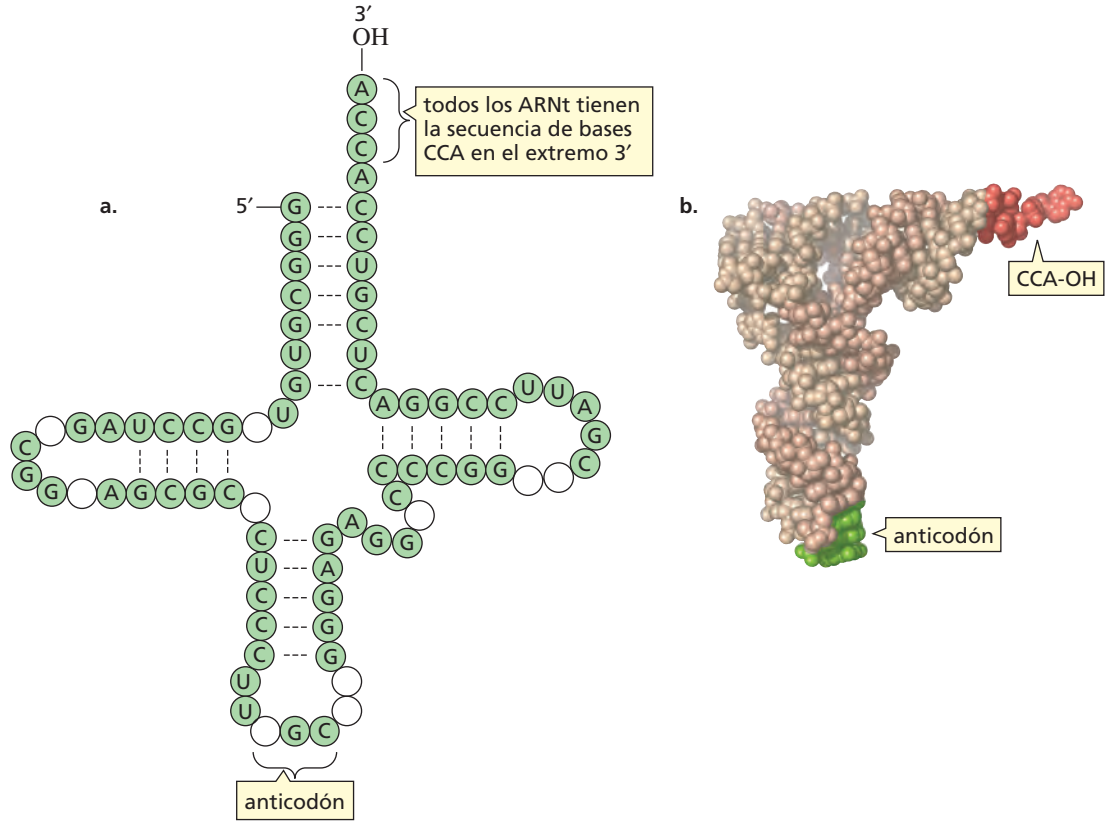
¿Por qué tanto la timina y el uracilo especifican la incorporación de adenina?

21.8 LOS ARN UTILIZADOS PARA LA BIOSÍNTESIS DE LAS PROTEÍNAS

Las moléculas de ARN son mucho más cortas que las moléculas de ADN y generalmente tienen una sola hebra (ARN monocatenario). Mientras que las moléculas de ADN tienen miles de millones de pares de bases, las moléculas de ARN raramente tienen más de 10.000 nucleótidos. Hay varios tipos de ARN. Los ARN utilizados para la biosíntesis de proteínas, son los siguientes:

- **ARN mensajero** (**ARNm**), cuya secuencia de bases determina la secuencia de aminoácidos en una proteína.
- **ARN ribosomal** (**ARNr**), es un componente estructural de los ribosomas, que son las partículas donde tiene lugar la biosíntesis de las proteínas.
- **ARN de transferencia** (**ARNt**), es el portador de los aminoácidos utilizados para la síntesis de proteínas

Las moléculas de ARNt son mucho más pequeñas que las moléculas de ARNm o el ARNr. El ARNt solo contiene de 70 a 90 nucleótidos. La hebra monocatenaria de ARNt se pliega en una estructura característica de hoja de trebol, con tres bucles y una pequeña protuberancia próxima al bucle derecho (Figura 21.10a). Hay al menos cuatro regiones con apareamiento de bases complementarias. Las tres bases en el fondo del bucle opuestas directamente a los extremos 5′ y 3′ se llaman **anticodón**. Todos los ARNt tienen una secuencia de bases CCA en el extremo 3′ (Figuras 21.10a y 21.10b).



▲ **Figura 21.10**

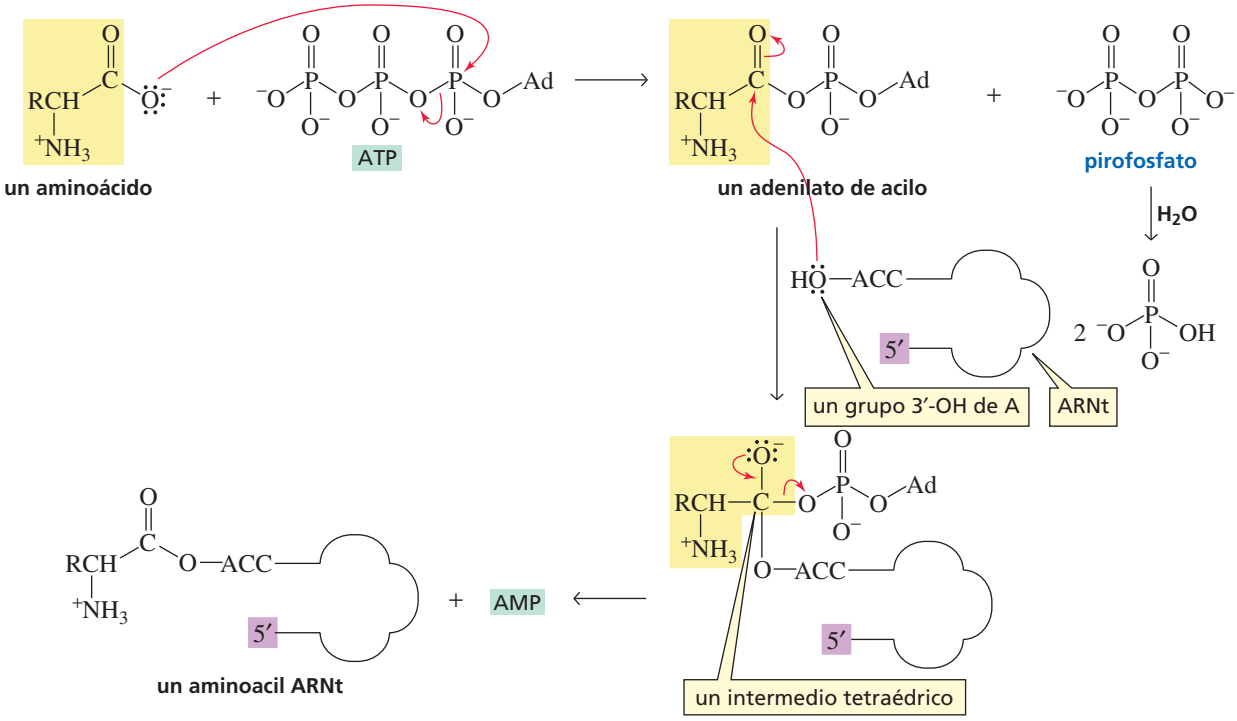
a) Un ARN de transferencia: comparado con otros ARN, el ARNt contiene un alto porcentaje de bases inusuales (mostradas como círculos vacíos). Estas bases son el resultado de la modificación enzimática de las cuatro bases normales.

b) Un ARN de transferencia: el anticodón es verde; la secuencia CCA en el extremo 3′ está en rojo.

Cada ARNt puede llevar un aminoácido enlazado como un éster en su grupo 3′-OH terminal. El aminoácido se insertará en una proteína durante la biosíntesis de proteínas. Cada ARNt puede portar solo un determinado aminoácido. Un ARNt que solo porta alanina se designa como $ARNt^{Ala}$.

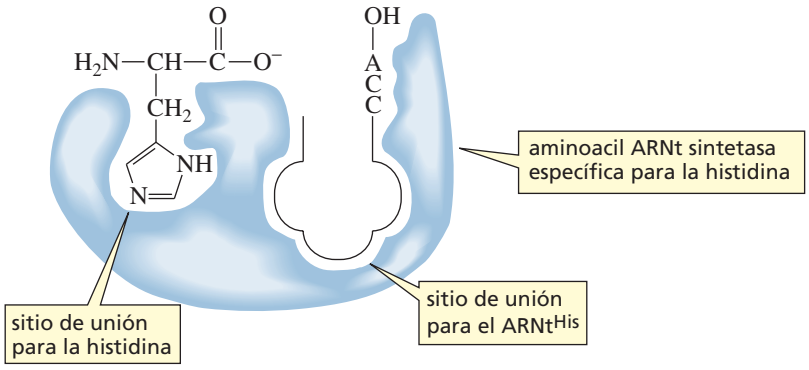
La unión de un aminoácido a un ARNt es catalizada por una enzima llamada aminoacil-ARNt sintetasa. El mecanismo de la reacción se muestra a continuación:

MECANISMO DE LA UNIÓN DE UN AMINOÁCIDO AL ARNT



- El grupo carboxilato del aminoácido se activa formando un adenilato de acilo; ahora el aminoácido tiene un buen grupo saliente (Sección 11.16).
- El pirofosfato que se elimina es subsecuentemente hidrolizado, asegurando la irreversibilidad de la reacción de fosforilación (Sección 19.1).
- Obsérvese que el segundo y tercer paso son los dos pasos de una sustitución nucleófila de acilo (Sección 11.4). El grupo 3′-OH de un ARNt ataca el carbono carbonilo de un adenilato de acilo, formando un intermedio tetraédrico.
- El aminoacil ARNt se forma cuando el AMP se elimina del intermedio tetraédrico.

Todos las etapas tienen lugar en el sitio activo de la enzima. Cada aminoácido tiene una aminoacil-ARNt sintetasa. Cada sintetasa tiene dos sitios específicos de unión, uno para el aminoácido y otro para el ARNt que portará el aminoácido (Figura 21.11).



◀ Figura 21.11
Una aminoacil ARNt sintetasa tiene un sitio de unión para el aminoácido y un sitio de unión para el ARNt que llevará el aminoácido. En este ejemplo, el aminoácido es la histidina y el $ARNt^{His}$ es el ARNt.

21.9 LA BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS SE LLAMA TRADUCCIÓN

Una proteína se biosintetiza a partir de su extremo N-terminal a su extremo C-terminal por un proceso que lee las bases a lo largo de la hebra de ARNm en la dirección 5′ ⟶ 3′. El aminoácido que será incorporado en la proteína se especifica por una secuencia de tres bases llamada **codón**. Las bases se leen consecutivamente y nunca se omiten. La secuencia de tres bases y el aminoácido codificado por dicha secuencia se conocen como **código genético** (Tabla 21.2). Un codón se escribe con el nucleótido 5′ a la izquierda. Por ejemplo, el codón UCA en el ARNm codifica el aminoácido serina, mientras que el codón CAG codifica para glutamina.

Tabla 21.2 El código genético

Posición 5′	Posición media				Posición 3′
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Dado que hay cuatro bases y los codones son tripletes, son posibles 4^3 (o 64), codones diferentes. Esto es más de lo necesario para especificar 20 aminoácidos diferentes, así que todos los aminoácidos (excepto la metionina y el triptófano) tienen más de un codón. Por lo tanto no es sorprendente, que el triptófano y la metionina sean los aminoácidos menos abundantes en las proteínas. De hecho, 61 de los codones especifican aminoácidos, y tres codones son codones de terminación. Los **codones de terminación** le dicen a la célula que «detenga la síntesis de proteínas aquí».

PROBLEMA 6♦

Si la metionina es siempre el primer aminoácido incorporado a un oligopéptido, ¿Qué oligopéptido se codifica por el siguiente tramo de ARNm?

5′—G—C—A—U—G—G—A—C—C—C—C—G—U—U—A—U—U—A—A—A—C—A—C—3′

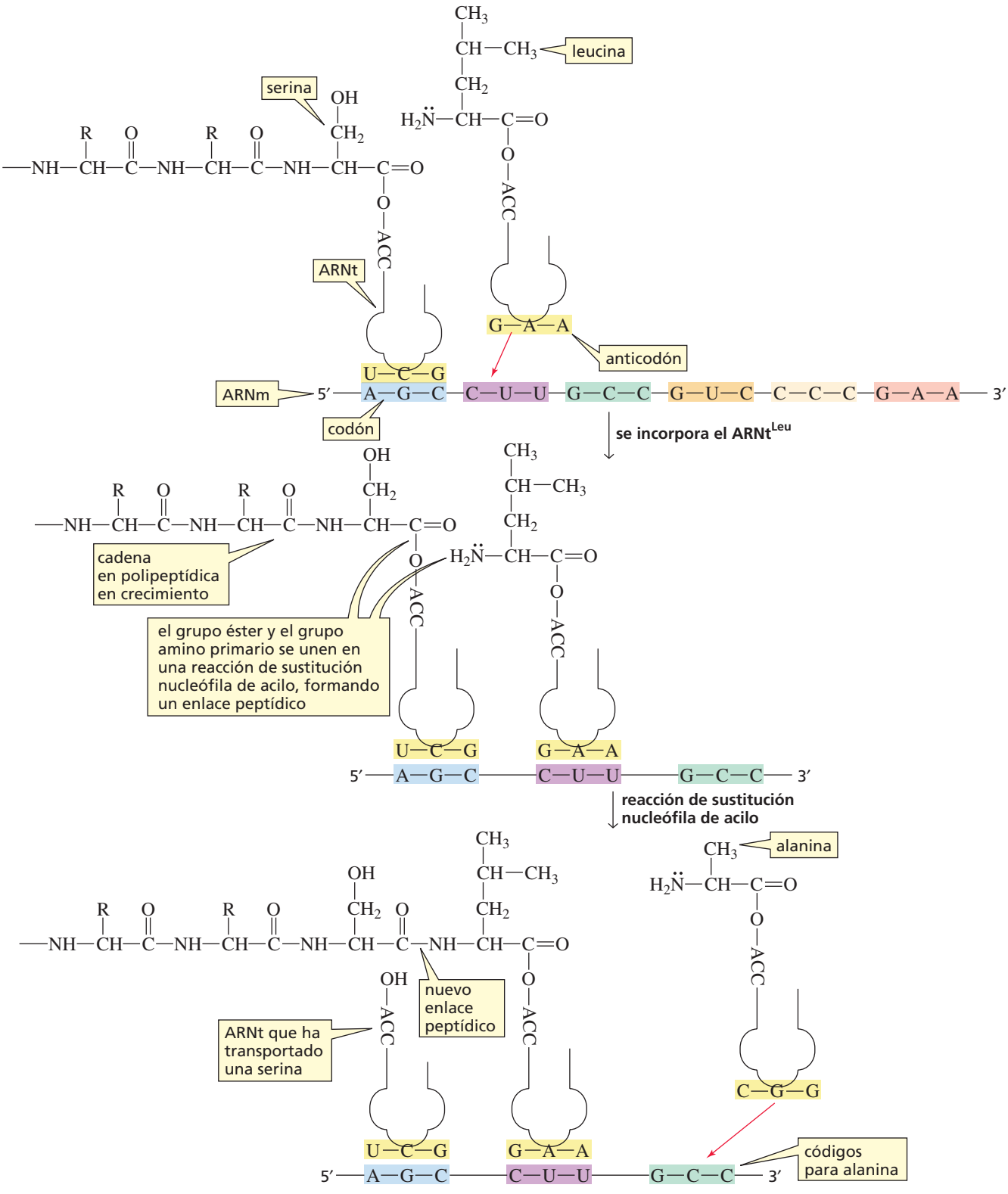
PROBLEMA 7♦

En la secuencia del segmento de ARNm mostrado en el Problema 6 aparecen cuatro citosinas. ¿Qué oligopéptido se formaría a partir del ARNm si una de las cuatro C fuera eliminada del tramo?

PROBLEMA 8

UAA es un codón de terminación. ¿Por qué la secuencia UAA en el segmento de ARNm en el Problema 6 no hace que la síntesis de proteínas se detenga?

La Figura 21.12 muestra cómo se traduce la información en el ARNm en un polipéptido. En esta figura, la serina, especificada por el codón AGC, fue el último aminoácido incorporado en la cadena polipeptídica en crecimiento.



▲ Figura 21.12

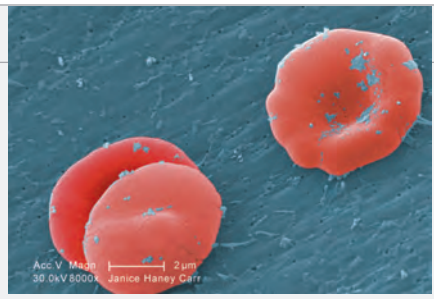
Traducción: la secuencia de bases en el ARNm determina la secuencia de aminoácidos en una nueva proteína.

- La serina ha sido especificada por el codón AGC en el ARNm porque el anticodón del ARNt que porta la serina es GCU (3′-UCG-5′). (Se debe recordar que una secuencia de bases se lee en la dirección 5′ → 3′, así la secuencia de bases en un anticodón debe leerse de derecha a izquierda).
- El siguiente codón, CUU, señaliza un ARNt con un anticodón AAG (3′-GAA-5′). Este ARNt en particular porta una leucina. El grupo amino de la leucina reacciona en una reacción de sustitución nucleófila de acilo con el éster adyacente al ARNt portador de serina, desplazando el ARNt que llevó a la serina (Sección 11.4).
- El siguiente codón (GCC) especifica un ARNt que lleva alanina. El grupo amino de la alanina reaccionará en una reacción de sustitución nucleófila de acilo con el grupo éster adyacente al ARNt portador de leucina, para desplazar el ARNt que llevó a la leucina.

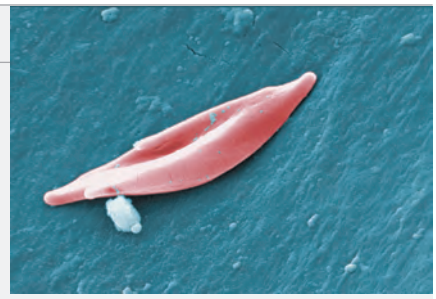
Una proteína se biosintetiza en la dirección N-terminal → C-terminal

Los aminoácidos siguientes son llevados, de uno en uno, igualmente, con el codón en el ARNm especificando el aminoácido que se incorporará por el apareamiento de bases complementarias con el anticodón del ARNt que lleva el aminoácido.

Anemia de células falciformes



glóbulos rojos normales



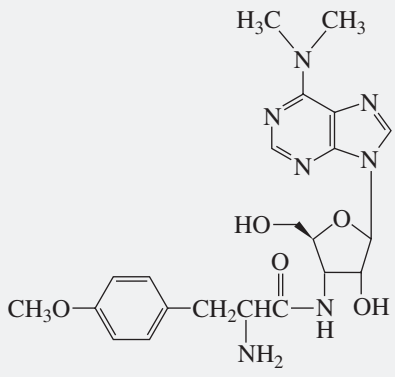
glóbulo rojo falciforme

La anemia de células falciformes es un ejemplo del daño que puede ser causado por un cambio en un solo par de bases del ADN (Problema 57 en el capítulo 17). Es una enfermedad hereditaria causada por un triplete GAG que se convierte en un triplete GTG en la hebra sentido de una sección del ADN que codifica para la subunidad β de la hemoglobina (Sección 17.13). Como consecuencia, el codón del ARNm se convierte en GUG (el cual señaliza para la incorporación de valina) en lugar de GAG, que habría señalizado la incorporación de glutamato. El cambio del glutamato polar por la valina no polar es un cambio suficiente para modificar la forma de la molécula de desoxihemoglobina. El cambio en la forma endurece las células dificultando su paso a través de los capilares. El bloqueo de los capilares causa severos dolores y puede ser fatal.

Antibióticos que actúan inhibiendo la traducción

La puromicina es un antibiótico presente en la naturaleza, uno de los muchos que actúan inhibiendo la traducción. Lo hace mimetizando la porción 3′-CCA del aminoacil ARNt, engañando a la enzima al transferir la cadena peptídica en crecimiento al grupo NH_2 de la puromicina antes que el grupo NH_2 del 3′-CCA aminoacil ARNt entrante. Como resultado, la síntesis de proteínas se detiene. Dado que la puromicina bloquea la síntesis de proteínas en eucariotas y en procariotas, es venenosa para los humanos y por lo tanto, no es un antibiótico de utilidad clínica. Para ser un antibiótico de uso clínico debería afectar la síntesis de proteínas solo en células procariotas.

Antibióticos de utilidad clínica	Modo de acción
Tetraciclina	Evita que el aminoacil ARNt se una al ribosoma
Eritromicina	Evita la incorporación de nuevos aminoácidos en la proteína
Estreptomicina	Inhibe la iniciación de la síntesis de proteínas
Cloranfenicol	Evita la formación de nuevos enlaces peptídicos



puromicina

PROBLEMA 9♦

¿Qué cambio en la base de un codón sería menos probable que causara daños en una proteína?

PROBLEMA 10♦

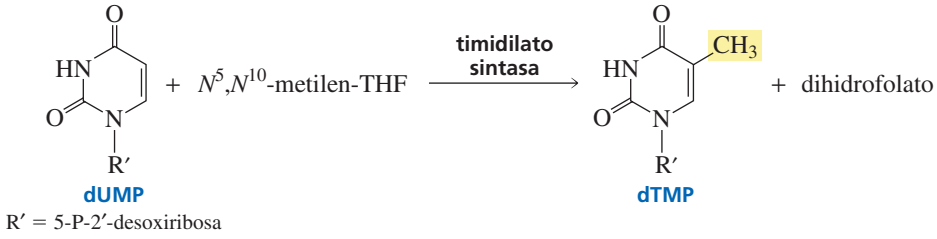
Escriba las secuencias de bases en la hebra sentido del ADN que dé como resultado el ARNm en el Problema 6.

PROBLEMA 11

Identifique los posibles codones en el ARNm que especifican cada aminoácido en el Problema 6 y el anticodón en el ARNt que porta ese aminoácido.

21.10 ¿POR QUÉ EL ADN CONTIENE TIMINA EN LUGAR DE URACILO?

En la Sección 18.13, se vió que la dTMP se forma por metilación de la dUMP, con la coenzima N^5,N^{10}-metilentetrahidrofolato que aporta el grupo metilo.

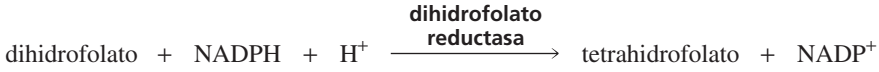


dUMP

R′ = 5-P-2′-desoxiribosa

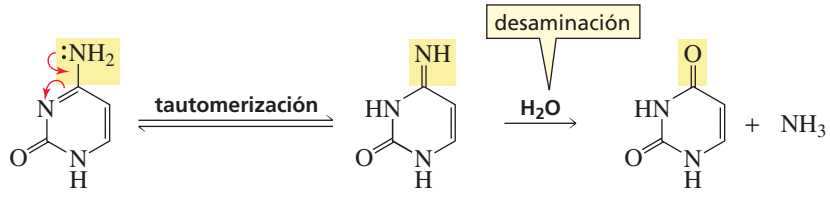
dTMP

Dado que la incorporación del grupo metilo en el uracilo oxida el tetrahidrofolato a dihidrofolato; posteriormente, hay que reducir de nuevo el dihidrofolato a tetrahidrofolato para preparar la coenzima para otra reacción catalítica. El agente reductor es NADPH.



El $NADP^+$ formado en esta reacción tiene que reducirse de nuevo a NADPH por el NADH. Todos las moléculas de NADH formadas en la célula pueden dar lugar a la formación de 2,5 moléculas de ATP (Sección 19.3). Por lo tanto, la reducción del dihidrofolato ocurre a expensas de la formación de ATP. Esto significa que la síntesis de timina es energéticamente costosa, por lo que debe haber una buena razón para que el ADN contenga timina en lugar de uracilo.

La presencia de timina en lugar de uracilo en el ADN evita potencialmente mutaciones letales. La citosina se puede tautomerizar para formar una imina (Sección 13.3), que puede ser hidrolizada a uracilo (Sección 12.8). La reacción global se llama **desaminación** porque elimina un grupo amino.



citosina
tautómero amino

tautómero imino

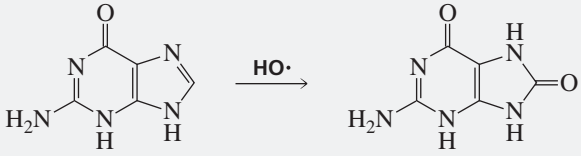
uracilo

Si se desamina una C en el ADN a un U, el U especifica la incorporación de una A en la hebra hija durante la replicación, en lugar de la G que habría sido especificada por C, y toda la progenie de la hebra hija tendría el mismo cromosoma mutado. Afortunadamente, hay una enzima que reconoce a U en el ADN como un «error» y lo remplaza con C antes de que una base incorrecta pueda insertarse en la hebra hija. La enzima separa el U y lo reemplaza con C. Si los U se encontraran normalmente en el ADN, la enzima no sería capaz de distinguir entre un U normal y un U formado por desaminación de la citosina. Tener T en lugar de U en el ADN, permite que los U encontrados en el ADN sean reconocidos como errores.

A diferencia del ADN que se replica así mismo, el ARN es continuamente degradado y luego resintetizado del molde de ADN, así cualquier error en el ARN no sobrevivirá por mucho tiempo. Por lo tanto, cambiar a C por U en el ARN podría conducir a copias erróneas de algunas proteínas, aunque la mayoría no serían defectuosas. Por ello, no vale la pena perder ATP para incorporar T en el ARN.

Antibióticos que actúan con el mismo mecanismo

Recientemente se ha encontrado que hay tres clases diferentes de antibióticos (una β lactama, una quinoloa y un aminiglicósido) que matan las bacterias de la misma forma. Los antibióticos desencadenan la producción de radicales hidróxido. Los radicales hidróxido oxidan las guaninas a 8-oxoguaninas. La célula es capaz de reconocer la 8-oxoguanina como un error y reemplazarla con guanina. Sin embargo, si hay demasiadas 8-oxoguaninas en el ADN, el mecanismo de reparación de la célula se desconcierta. Entonces, en lugar de retirar las 8-oxoguaninas, rompe la hebra de ADN, lo que lleva a la muerte celular.



guanina 8-oxoguanina

PROBLEMA 12♦

La adenina se puede desaminar a hipoxantina, y la guanina se puede desaminar a xantina. Dibuje las estructuras para la hipoxantina y la xantina.

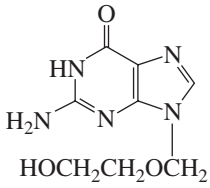
PROBLEMA 13♦

Explique por qué la timina no puede ser desaminada.

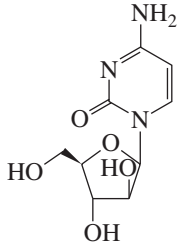
21.11 FÁRMACOS ANTIVIRALES

Se han desarrollado relativamente pocos medicamentos clínicamente útiles para tratar infecciones virales. El lento progreso de este esfuerzo es debido a la naturaleza de los virus y a la forma en que se replican. Los virus son más pequeños que las bacterias y consisten en ácidos nucleicos (tanto ADN o ARN) rodeados por una cubierta de proteínas. Algunos virus penetran las célula huesped; otros inyectan su ácido nucleico dentro de la célula. En todo caso, el ácido nucleico viral se transcribe por el huésped y se integra en el genoma del huésped.

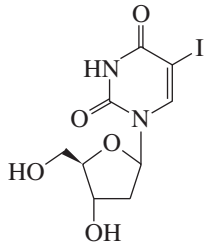
La mayoría de **fármacos antivirales** son análogos de nucleósidos, interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos de los virus. De esta forma, evitan que los virus se repliquen. Por ejemplo, el aciclovir, fármaco utilizado contra el virus del herpes, tiene una forma tridimensional similar a la de la guanina. Por lo tanto, el aciclovir puede engañar al virus incorporando en su ADN este fármaco en lugar de la guanina. Una vez que ocurre, la hebra de ADN no puede crecer porque el aciclovir carece de una ribosa con un grupo 3′-OH.



aciclovir
Aclovir®
usado contra infecciones de herpes simplex



citarabina
Cytosar®
usado contra leucemia mieloide aguda



idoxuridina
Herplex®
aprobado para uso oftálmico tópico

La citarabina, utilizada contra la leucemia mieloide aguda, compite con la citosina para su incorporación en el ADN viral. La citarabina contiene una arabinosa en lugar de una ribosa (Tabla 16.1). Debido a que el grupo 2′-OH está en posición β, las bases en el ADN modificado con citarabina no son capaces de apilarse apropiadamente (Sección 21.3).

La idoxuridina está aprobada (en Estados Unidos) solo para uso tópico en el tratamiento de infecciones oculares, sin embargo, en otros países, se utiliza para tratar infecciones de herpes. La idoxuridina tiene un grupo yodo en lugar del grupo metilo de la timina y se incorpora en el ADN en lugar de la timina. La elongación de la cadena puede continuar debido a que la idoxuridina tiene un grupo 3′-OH, pero el ADN resultante es más sencillo de romper y no se transcribe apropiadamente (ver también la descripción del AZT en la página 690).

Pandemia de gripe

Todos los años nos enfrentamos a un brote de gripe (o influenza). La mayoría de las veces es un virus que ya está presente en la población y, por lo tanto, se puede controlar con vacunas contra la gripe. Pero de vez en cuando aparece un nuevo virus de gripe, que puede causar una pandemia mundial porque no es sensible a la inmunidad que una persona pueda tener de viejas cepas de gripe y puede esparcirse rápidamente e infectar a un gran número de personas. Y casi no hay medicamentos antivirales disponibles contra la gripe (ver Tamiflu en la Sección 18.2).

La gripe rusa de 1889-1890 fue la primera de las pandemias de gripe. Murieron cerca de un millón de personas. La gripe española que brotó en 1918-1919 mató cerca de 50 millones de personas en todo el mundo. La gripe asiática de 1956-1958 mató cerca de 2 millones de personas antes de que se desarollara una vacuna en 1957 para contenerla. La gripe de Hong Kong de 1968-1969, así llamada porque afectó al 15 % de la población de Hong Kong, tuvo una tasa de muertes mucho más baja, murieron unas 750.000 personas, porque las personas que habían tenido la gripe asiática tenían cierta inmunidad. Debido a que esta fue la última pandemia global, las autoridades de salud pública temen que otra pueda ocurrir pronto.

Los brotes recientes de gripe que han causado preocupación son la gripe aviar (gripe de las aves), descubierta en 1997, y la gripe porcina, descubierta en 2009. La gripe aviar estuvo ligada a los pollos, pero fue posteriormente transmitida a cientos de personas, 60 % de las cuales murieron. La gripe porcina es una enfermedad respiratoria de los cerdos, pero se ha sabido que afecta a las personas. Preocupa que cualquiera de estas gripes pudiera volverse una pandemia global.

Los carbohidratos ligados a la superficie de las proteínas virales representan la gran diferencia entre cepas de virus. Los síntomas causados por virus que se unen fundamentalmente a los azúcares en la nariz y la garganta, no son tan severos como los causados por los virus que se unen a los azúcares en lo profundo de los pulmones.

21.12 DETERMINACIÓN DE LA SECUENCIA DE BASES DEL ADN

En junio del año 2000, dos equipos de científicos (uno de una compañía privada de biotecnología y otro del Proyecto del Genoma Humano), anunciaron que habían completado el primer borrador de la secuencia de 3.100 millones de pares de bases en el ADN humano. Esto fue un enorme logro.

Claramente, las moléculas de ADN son demasiado largas para secuenciarlas como una unidad. Por lo tanto, el ADN primero se rompe en secuencias de bases específicas, y los fragmentos resultantes de ADN se secuencian después de forma individual.

endonucleasa de restricción	secuencia de reconocimiento
*Alu*I	AG|CT TC|GA
*Fnu*DI	GG|CC CC|GG
*Pst*I	CTGCA|G G|ACGTC

Las enzimas que rompen el ADN en una secuencia de bases específica se llaman **endonucleasas de restricción**, y a los fragmentos de ADN que producen se les llama **fragmentos de restricción**. Se conocen varios cientos de endonucleasas de restricción; al margen se muestran unos ejemplos: la secuencia de bases que reconoce cada una y el punto de ruptura en esa secuencia de bases.

La secuencia de bases que reconocen la mayoría de las endonucleasas de restricción son *palíndromos*. Un palíndromo es una palabra o grupo de palabras que se leen igual de izquierda a derecha que de derecha a izquierda. «Oso» y «reconocer» son ejemplos de palíndromos, así como «la ruta natural». Una endonucleasa reconoce una pieza de ADN en la cual la hebra molde es un palindromo de la hebra sentido. En otras palabras, la secuencia de bases en la hebra molde (leída de derecha a izquierda) es idéntica a la secuencia de bases en la hebra sentido (leída de izquierda a derecha).

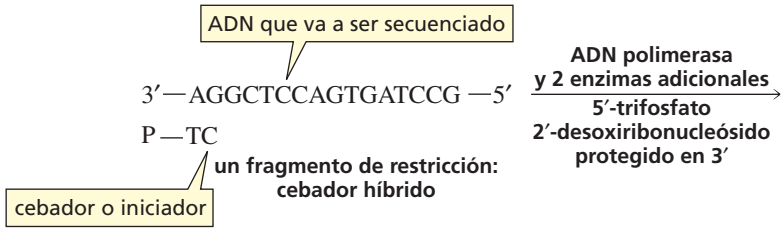
PROBLEMA 14♦

¿Cuál de las siguientes secuencias de bases sería reconocida por una endonucleasa de restricción?

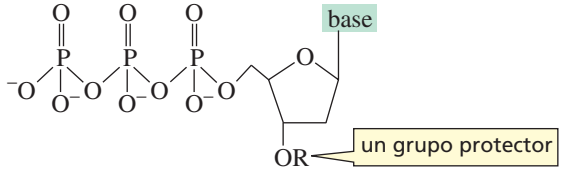
A ACGCGT **B** ACGGGT **C** ACGGCA **D** ACACGT **E** ACATCGT **F** CCAACC

Una técnica actualmente utilizada para determinar la secuencia de bases en el ADN es un proceso automatizado llamado **pirosecuenciación**. En este método, una pequeña pieza de cebador de ADN (iniciador de ADN) se añade al fragmento de restricción cuya secuencia se determinará. Los nucleótidos son después añadidos al cebador por apareamiento de bases con el fragmento de restricción. Este método detecta la identidad de cada base que se añade al cebador.

La pirosecuenciación requiere de la ADN polimerasa (la enzima que agrega los nucleótidos a la hebra de ADN) y dos enzimas adicionales que producen luz cuando se detecta pirofosfato.



La pirosecuenciación también requiere de cuatro 5′-trifosfato-2′-desoxiribonucleósidos, cada uno con un grupo 3′-OH protegido.



un 5′-trifosfato-2′-desoxiribonucleósido protegido en 3′

El fragmento de restricción:cebador hibrido se une a un soporte sólido en una columna. El soporte sólido es similar al utilizado en una cromatografía de intercambio iónico (ver Figura 17.4). Las etapas involucradas en la pirosecuenciación son los siguientes:

- Las enzimas y uno de los cuatro 5′-trifosfato-2′-desoxiribonucleósido protegido en 3′ (por ejemplo, dATP protegido en 3′) se añaden a la columna.
- Los reactivos se eliminan del soporte sólido
- El proceso se repite con otro 5′-trifosfato-2′-desoxiribonucleósido protegido en 3′ (por ejemplo, dGTP protegido en 3′).
- El proceso se repite con dCTP protegido en 3′ y luego se repite de nuevo con dTTP protegido en 3′.

- El secuenciador realiza un seguimiento de cuál de los cuatro nucleótidos produce luz observable, en otras palabras, qué nucleótido liberó pirofosfato como resultado de la adición al cebador.
- El grupo protector en 3′-OH se elimina.

Las etapas se repiten para determinar la identidad del siguiente nucleótido que se agrega al cebador. La pirosecuenciación puede determinar la secuencia de bases de un fragmento de restricción de hasta 500 nucleótidos.

Cuando el genoma humano pueda ser secuenciado rápidamente a un costo razonable, se podrá iniciar la era de la medicina personalizada. Entonces entenderemos que hace a las personas más propensas a ciertas enfermedades y por qué los medicamentos trabajan de forma diferente con personas diferentes. Finalmente los fármacos se recetarán según el perfil genético del paciente.

21.13 INGENIERÍA GENÉTICA

La **ingeniería genética** (también llamada modificación genética) es la inserción de un segmento de ADN en el ADN replicante de una célula huesped, por lo que el segmento de ADN se replicará junto con el ADN de la célula huesped. La ingeniería genética tiene muchas aplicaciones prácticas. Por ejemplo, la replicación de ADN que codifica la insulina para humanos hace posible sintetizar grandes cantidades de proteína (Sección 17.8).

La agricultura se beneficia de la ingeniería genética, los cultivos se producen con nuevos genes que aumentan su resistencia a sequías e insectos. Por ejemplo, los cultivos de algodón genéticamente diseñados son resistentes al gusano del algodón y el maíz genéticamente diseñado es resistente al gusano de la raíz del maíz. Los organismos genéticamente modificados (OGM) han sido responsables de una reducción cercana al 50 % de las ventas de productos agroquímicos en Estados Unidos. Recientemente, el maíz ha sido modificado genéticamente para estimular la producción de etanol, las manzanas han sido genéticamente modificadas para evitar que se oxiden cuando se cortan, y las habas de soja han sido genéticamente modificadas para evitar que se formen grasas *trans* cuando se hidrogena el aceite de soja (Sección 5.6).

Resistencia a los herbicidas

El glifosato, el ingrediente activo de un herbicida muy conocido llamado «*Roundup*», elimina las malas hierbas al inhibir una enzima que las plantas necesitan para sintetizar fenilalanina y triptófano, aminoácidos que requieren para crecer. El maíz y el algodón han sido genéticamente modificados para tolerar el herbicida. Cuando los campos se rocían con glifosato, las malas hierbas mueren, pero los cultivos no.

Estos cultivos han sido dotados con un gen que produce una enzima que usa acetil-CoA para acetilar el glifosato en una reacción de sustitución nucleófila de acilo (Sección 11.16). A diferencia del glifosato, el *N*-acetilglifosato no inhibe la enzima que sintetiza la fenilalanina y el triptófano.

Maíz genéticamente modificado para resistir el herbicida glifosato al acetilarlo.

glifosato
un herbicida

acetil-CoA

***N*-acetilglifosato**
inocuo para las plantas

Ingeniería genética en el tratamiento del virus del ébola

plantas de tabaco

Las plantas han sido durante mucho tiempo una fuente de medicamentos (la morfina, la digitoxina y la codeína son solo unos ejemplos, Sección 9.10). Ahora los científicos están tratando de obtener fármacos de las plantas por biogeneración de fármacos (del inglés «*biopharming*»*). La biogeneración de fármacos utiliza técnicas de la ingeniería genética para producir fármacos en cultivos como maíz, arroz, tomates y tabaco. Hasta la fecha, la única sustancia producida por «biopharming» que ha sido aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA), es una que ha sido manipulada en zanahorias y usada para tratar la enfermedad de Gaucher.

Un fármaco experimental que se ha usado para tratar unos pocos pacientes con ébola (el virus que se extendió por África Occidental), se obtuvo de plantas de tabaco genéticamente modificadas. Las plantas de tabaco fueron infectadas con tres virus de plantas genéticamente modificados, inofensivos para los humanos y los animales pero con estructuras similares a las del virus del ébola. Como resultado de haber sido infectadas, las plantas producen anticuerpos contra los virus. Los anticuerpos fueron aislados de las plantas, purificados y luego usados para tratar los pacientes con ébola.

El fármaco experimental había sido probado en 18 monos que habían sido expuestos a una dosis letal de ébola. Todos los monos sobrevivieron, mientras que los tres monos del grupo de control murieron. Normalmente, los fármacos pasan por rigurosos controles de pruebas en humanos sanos antes de ser administrados en pacientes afectados (ver página 201). Con los casos recientes de ébola, la FDA hizo una excepción porque se temió que el fármaco fuera la única esperanza de esos pacientes. Cinco de las siete personas tratadas con el fármaco sobrevivieron. Actualmente, se precisan cerca de 50 kg de hojas de tabaco y aproximadamente de 4 a 6 meses para producir suficiente fármaco para tratar un paciente.

* *N. de T.:* el témino «biopharming» es una combinación de «farming» (cultivo) y «pharmaceutical».

CONCEPTOS A RECORDAR

- El **ácido desoxiribonucleico** (**ADN**) codifica la información hereditaria y controla el crecimiento y división de las células.
- Un **nucleósido** contiene una base enlazada a la D-ribosa o a la 2′-desoxi-D-ribosa. Un nucleótido es un nucleósido con un grupo OH de un azúcar enlazado a un ácido fosfórico por medio de un enlace éster.
- Los **ácidos nucleicos** se componen de largas hebras de subunidades de nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster. Estos enlaces unen los grupos 3′-OH de un nucleótido al grupo 5′-OH del siguiente nucleótido.
- El ADN contiene 2′-desoxi-D-ribosa, mientras que el ARN contiene D-ribosa. La diferencia en los azúcares hace que el ADN sea estable y el ARN sea fácilmente escindido.
- La **estructura primaria** de un ácido nucleico es la secuencia de bases en su hebra. El ADN contiene **A**, **G**, **C** y **T**; el ARN contiene **A**, **G**, **C** y **U**.
- La presencia de **T** en lugar de **U** en el ADN evita las mutaciones causadas por la tautomerización y la hidrólisis de iminas de **C** para formar **U**.
- El ADN es bicatenario. Las hebras corren en direcciones opuestas y se doblan en una doble hélice, dando al ADN un surco mayor y un surco menor.
- Las bases están confinadas en el interior de la hélice, y el azúcar y los grupos fosfato en el exterior. Las hebras se mantienen unidas por enlaces de hidrógeno entre las bases de hebras opuestas, así como por **interacciones de apilamiento**.
- Las dos hebras (una se llama **hebra sentido** y la otra **hebra molde**) son complementarias: **A** se aparea con **T** y **G** se aparea con **C**.
- El ADN se sintetiza en la dirección 5′ → 3′ por un proceso llamado **replicación semiconservativa**.
- La secuencia de bases en el ADN provee de un molde para la síntesis (**transcripción**) del ARN. El ARN es sintetizado en la dirección 5′→3′ al leer las bases a lo largo de la hebra molde de ADN en la dirección 3′ → 5′.
- Los ARN utilizados en la biosíntesis de proteínas son el ARN mensajero, RNA ribosomal y ARN de transferencia.
- Cada secuencia de tres bases de ARNm (un **codón**) especifica un aminoácido particular que será incorporado

en una proteína. Los codón y los aminoácidos que especifican se conocen como **código genético**.

- La síntesis de proteínas (**traducción**) procede del extremo N-terminal al extremo C-terminal por lectura de las bases a lo largo de la hebra de ARNm en la dirección $5' \rightarrow 3'$.
- Un ARNt porta el aminoácido, unido como un éster, a su posición terminal 3′.
- Las citosinas se pueden desaminar a uracilos. La **desaminación** es la reacción que elimina un grupo amino.
- Las **endonucleasas de restricción** rompen el ADN en palíndromos específicos, formando **fragmentos de restricción**.
- La **pirosecuenciación** es un método usado para determinar la secuencia de bases en los fragmentos de restricción.
- Se pueden grandes cantidades de proteína sintetizar mediante **ingeniería genética**.
- El genoma humano contiene 3.100 millones de pares de bases.

PROBLEMAS

15. Dibuje las estructuras de los siguientes compuestos:
a. 5′-monofosfato de guanosina **b.** 5′-difosfato de citidina **c.** dAMP **d.** timidina

16. ¿Qué nonapéptido se codifica por el siguiente fragmento de ARNm?

5′—AAA—GUU—GGC—UAC—CCC—GGA—AUG—GUG—GUC—3′

17. ¿Cuál es la secuencia de bases en la hebra molde de ADN que codifica el ARNm en el problema 16?

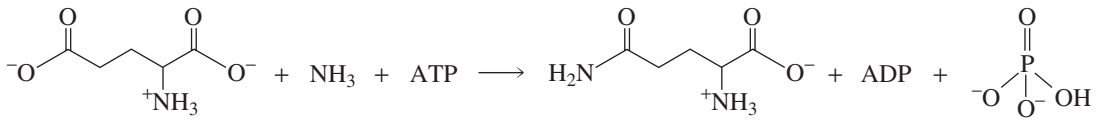
18. ¿Cuál es la secuencia de bases en la hebra sentido de ADN que codifica el ARNm en el problema 16?

19. ¿Cuál sería el aminoácido C-terminal si el codón en el extremo 3′ del ARNm en el Problema 16 se sometiera a las siguientes mutaciones?
a. La primera base se cambia por A **c.** La tercera base se cambia por A
b. La segunda base se cambia por A **d.** La tercera base se cambia por G

20. ¿Cuál sería la secuencia de bases del siguiente segmento de ADN responsable por la biosíntesis de los siguientes hexapéptidos?

Gly-Ser-Arg-Val-His-Glu

21. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



22. Un segmento de ADN tiene 18 pares de bases, tiene 7 citosinas en el segmento.
a. ¿Cuántas timinas hay en el segmento? **b.** ¿Cuántas guaninas hay en el segmento?

23. Asocie el codón con el anticodón:

Codón:	AAA	GCA	CUU	AGG	CCU	GGU	UCA	GAC
Anticodón:	ACC	CCU	UUU	AGG	UGA	AAG	GUC	UGC

24. Usando las abreviaturas de una sola letra para los aminoácidos en la Tabla 17.2, escriba la secuencia de los aminoácidos en un tetrapéptido representado por las primeras cuatro letras diferentes de su nombre. No use ninguna letra dos veces (Como no todas las letras del abecedario tienen asignado un aminoácido, puede completar la secuencia con alguna letra de su propio apellido). Escriba una de las secuencias de bases en el ARNm que resultarían en la síntesis de ese tetrapéptido. Escriba la secuencia de bases en la hebra sentido del ADN que resultaría en la formación de ese fragmento de ARNm.

25. Indique si cada grupo funcional de las cinco bases heterocíclicas de los ácidos nucleicos puede funcionar como aceptor de un enlace de hidrógeno (A) o como donador a un enlace de hidrógeno (D).

26. Usando las designaciones A y D del Problema 25, indique como afectaría al apareamiento de bases si las bases existieran en la forma enólica.

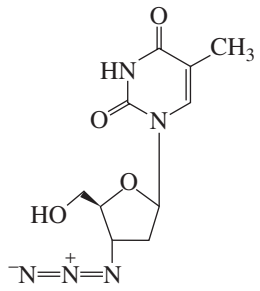
27. ¿Cuál de los siguientes pares de dinucleótidos está presente en cantidades iguales en el ADN?

A CC y GG **B** CG y GT **C** CA y TG **D** CG y AT **E** GT y CA **F** TA y AT

28. Si un ARNm contiene solo U y G en una secuencia aleatoria, ¿Qué aminoácidos estarían presentes en la proteína cuando el ARNm sea traducido?

29. ¿Por qué un codón es un triplete y no un doblete o un cuarteto?

30. El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que produce el SIDA. El AZT fue una de las primeras drogas diseñadas para interferir con la síntesis retroviral. Cuando las células incorporan AZT, lo convierten en trifosfato de AZT. Explique cómo interfiere el AZT con la síntesis del ADN.



3′-azido-2′-desoxitimidina
AZT

31. Las secuencias de aminoácidos de péptidos obtenidos de una proteína normal se compararon con las obtenidas de la misma proteína sintetizada por un gen defectuoso. Se encontró que difieren en solo un fragmento del péptido. Sus secuencias de aminoácidos se muestran aquí:

Normal: Gln-Tyr-Gly-Thr-Argt-Tyr-Val
Mutante: Gln-Ser-Glu-Pro-Gly-Thr

a. ¿Cuál es el defecto en el ADN?

b. Después se determinó que el fragmento del péptido normal es un octapéptido con un C-terminal Val-Leu. ¿Cuál es el aminoácido C-terminal del péptido mutante?

32. ¿Qué citosina de la siguiente hebra sentido del ADN causaría el mayor daño al organismo si fuera desaminada?

A—T—G—T—C—G—C—T—A—A—T—C

33. El bromouracilo es un compuesto muy mutagénico (es decir, un compuesto que provoca cambios en el ADN); se utiliza en quimioterapia contra el cáncer. Cuando se administra a un paciente, se convierte a trifosfato y se incorpora en el ADN en lugar de timina, a la cual se asemeja estéricamente. ¿Por qué esto causa mutaciones? (*Ayuda*: el sustituyente en bromo aumenta la estabilidad del tautómero enol).

34. ¿Porqué el ADN no se desenrolla completamente antes de que empiece la replicación?

35. El primer aminoácido incorporado en una cadena polipéptidica durante su biosíntesis en procariotas es la *N*-formilmetionina. Explique el propósito del grupo formilo. (*Ayuda*: el ribosoma tiene un sitio de unión para la cadena del péptido en crecimiento y un sitio de unión para el aminoácido entrante.

Apéndice I

Propiedades físicas de los compuestos orgánicos

Propiedades físicas de los alquenos

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad/g mL^{-1}
Eteno (etileno)	$CH_2{=}CH_2$	−169	−104	
Propeno	$CH_2{=}CHCH_3$	−185	−47	
1-Buteno	$CH_2{=}CHCH_2CH_3$	−185	−6,3	
1-Penteno	$CH_2{=}CH(CH_2)_2CH_3$	−138	30	0,641
1-Hexeno	$CH_2{=}CH(CH_2)_3CH_3$	−140	64	0,673
1-Hepteno	$CH_2{=}CH(CH_2)_4CH_3$	−119	94	0,697
1-Octeno	$CH_2{=}CH(CH_2)_5CH_3$	−101	122	0,715
1-Noneno	$CH_2{=}CH(CH_2)_6CH_3$	−81	146	0,730
1-Deceno	$CH_2{=}CH(CH_2)_7CH_3$	−66	171	0,741
cis-2-Buteno	*cis*-$CH_3CH{=}CHCH_3$	−180	37	0,650
trans-2-Buteno	*trans*-$CH_3CH{=}CHCH_3$	−140	37	0,649
Metilpropeno	$CH_2{=}C(CH_3)_2$	−140	−6,9	0,594
cis-2-Penteno	*cis*-$H_3CH{=}CHCH_2CH_3$	−180	37	0,650
trans-2-Penteno	*trans*-$CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$	−140	37	0,649
Ciclohexano		−104	83	0,811

Propiedades físicas de los alquinos

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad/g mL^{-1}
Etino	$HC{\equiv}CH$	−82	−84,0	
Propino	$HC{\equiv}CCH_3$	−101,5	−23,2	
1-Butino	$HC{\equiv}CCH_2CH_3$	−122	8,1	
2-Butino	$CH_3C{\equiv}CCH_3$	−32	27	0,694
1-Pentino	$HC{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$	−98	39,3	0,695
2-Pentino	$CH_3C{\equiv}CCH_2CH_3$	−101	55,5	0,714
3-Metil-1-butino	$HC{\equiv}CCH(CH_3)_2$	−90	29	0,665
1-Hexino	$HC{\equiv}C(CH_2)_3CH_3$	−132	71	0,715
2-Hexino	$CH_3C{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$	−92	84	0,731
3-Hexino	$CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$	−101	81	0,725
1-Heptino	$HC{\equiv}C(CH_2)_4CH_3$	−81	100	0,733
1-Octino	$HC{\equiv}C(CH_2)_5CH_3$	−80	127	0,747
1-Nonino	$HC{\equiv}C(CH_2)_6CH_3$	−50	151	0,757
1-Decino	$HC{\equiv}C(CH_2)_7CH_3$	−44	174	0,766

Propiedades físicas de los alcanos saturados cíclicos

Nombre	pf (°C)	pe (°C)	Densidad/g mL^{-1}
Ciclopropano	−128	−33	
Ciclobutano	−80	−12	
Ciclopentano	−94	50	0,751
Ciclohexano	6,5	81	0,779
Cicloheptano	−12	118	0,811
Ciclooctano	14	149	0,834
Metilciclopentano	−142	72	0,749
Metilciclohexano	−126	100	0,769
cis-1,2-dimetilciclopentano	−62	99	0,772
trans-1,2-dimetilciclopentano	−120	92	0,750

Propiedades físicas de los éteres

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad/g mL^{-1}
Dimetiléter	CH_3OCH_3	−141	−24,8	
Dietiléter	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	−116	34,6	0,706
Dipropiléter	$CH_3(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$	−123	88	0,736
Diisopropiléter	$(CH_3)_2CHOCH(CH_3)_2$	−86	69	0,725
Dibutiléter	$CH_3(CH_2)_3O(CH_2)_3CH_3$	−98	142	0,764
Diviniléter	$CH_2{=}CHOCH{=}CH_2$		35	
Dialiléter	$CH_2{=}CHCH_2OCH_2CH{=}CH_2$		94	0,830
Tetrahidrofurano		−108	66	0,889
Dioxano		12	101	1,034

Propiedades físicas de los alcoholes

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O a 25 °C)
Metanol	CH_3OH	−97,8	64	∞
Etanol	CH_3CH_2OH	−114,7	78	∞
1-Propanol	$CH_3(CH_2)_2OH$	−127	97,4	∞
1-Butanol	$CH_3(CH_2)_3OH$	−90	118	7,9
1-Pentanol	$CH_3(CH_2)_4OH$	−78	138	2,3
1-Hexanol	$CH_3(CH_2)_5OH$	−52	157	0,6
1-Heptanol	$CH_3(CH_2)_6OH$	−36	176	0,2
1-Octanol	$CH_3(CH_2)_7OH$	−15	196	0,05
2-Propanol	$CH_3CHOHCH_3$	−89,5	82	∞
2-Butanol	$CH_3CHOHCH_2CH_3$	−115	99,5	12,5
2-Metil-1-propanol	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	−108	108	10,0
2-Metil-2-propanol	$(CH_3)_3COH$	25,5	83	∞
3-Metil-1-butanol	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2OH$	−117	130	2
2-Metil-2-butanol	$(CH_3)_2COHCH_2CH_3$	−12	102	12,5
2,2-Dimetil-1-propanol	$(CH_3)_3CCH_2OH$	55	114	∞
Alcohol alílico	$CH_2{=}CHCH_2OH$	−129	97	∞
Ciclopentanol	C_5H_9OH	−19	140	poco sol.
Ciclohexanol	$C_6H_{11}OH$	24	161	poco sol.
Alcohol bencílico	$C_6H_5CH_2OH$	−15	205	4

Propiedades físicas de los halogenuros de alquilo

Nombre	pe (°C)			
	Fluoruro de	*Cloruro de*	*Bromuro de*	*Yoduro de*
Metilo	−78,4	−24,2	3,6	42,4
Etilo	−37,7	12,3	38,4	72,3
Propilo	−2,5	46,6	71,0	102,5
Isopropilo	−9,4	34,8	59,4	89,5
Butilo	32,5	78,4	100	130,5
Isobutilo		68,8	90	120
sec-Butilo		68,3	91,2	120,0
terc-Butilo		50,2	73,1	dec.
Pentilo	62,8	108	130	157,0
Hexilo	92	133	154	179

Propiedades físicas de las aminas

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O a 25 °C)
Aminas primarias				
Metilamina	CH_3NH_2	−93	−6,3	muy sol.
Etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	−81	17	∞
Propilamina	$CH_3(CH_2)_2NH_2$	−83	48	∞
Isopropilamina	$(CH_3)_2CHNH_2$	−95	33	∞
Butilamina	$CH_3(CH_2)_3NH_2$	−49	78	muy sol.
Isobutilamina	$(CH_3)_2CHCH_2NH_2$	−85	68	∞
sec-Butilamina	$CH_3CH_2CH(CH_3)NH_2$	−72	63	∞
terc-Butilamina	$(CH_3)_3CNH_2$	−67	46	∞
Ciclohexilamina	$C_6H_{11}NH_2$	−18	134	poco sol.
Aminas secundarias				
Dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	−93	7,4	muy sol.
Dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	−93	55	10,0
Dipropilamina	$(CH_3CH_2CH_2)_2NH$	−50	110	10,0
Dibutilamina	$(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2NH$	−62	159	poco sol.
Aminas terciarias				
Trimetilamina	$(CH_3)_3N$	−115	2,9	91
Trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	−114	89	14
Tripropilamina	$(CH_3CH_2CH_2)_3N$	−93	157	poco sol.

Propiedades físicas del benceno y sustituidos del benceno

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O a 25 °C)
Anilina	$C_6H_5NH_2$	−6	184	3,7
Benceno	C_6H_6	5,5	80,1	poco sol.
Benzaldehído	C_6H_5CHO	−26	178	poco sol.
Benzamida	$C_6H_5CONH_2$	132	290	poco sol.
Ácido benzoico	C_6H_5COOH	122	249	0,34
Bromobenceno	C_6H_5Br	−30,8	156	insoluble
Clorobenceno	C_6H_5Cl	−45,6	132	insoluble
Nitrobenceno	$C_6H_5NO_2$	5,7	210,8	poco sol.
Fenol	C_6H_5OH	43	182	poco sol.
Estireno	$C_6H_5CH{=}CH_2$	−30,6	145,2	insoluble
Tolueno	$C_6H_5CH_3$	−95	110,6	insoluble

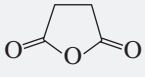
Propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O a 25 °C)
Ácido fórmico	HCOOH	8,4	101	∞
Ácido acético	CH_3COOH	16,6	118	∞
Ácido propiónico	CH_3CH_2COOH	−21	141	∞
Ácido butanoico	$CH_3(CH_2)_2COOH$	−5	162	∞
Ácido pentanoico	$CH_3(CH_2)_3COOH$	−34	186	4,97
Ácido hexanoico	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−4	202	0,97
Ácido heptanoico	$CH_3(CH_2)_5COOH$	−8	223	0,24
Ácido octanoico	$CH_3(CH_2)_6COOH$	17	237	0,068
Ácido nonanoico	$CH_3(CH_2)_7COOH$	15	255	0,026
Ácido decanoico	$CH_3(CH_2)_8COOH$	32	270	0,015

Propiedades físicas de los ácidos dicarboxílicos

Nombre	Estructura	pf (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O a 25 °C)
Ácido oxálico	HOOCCOOH	189	soluble
Ácido malónico	$HOOCCH_2COOH$	136	muy soluble
Ácido succínico	$HOOC(CH_2)_2COOH$	185	poco soluble
Ácido glutárico	$HOOC(CH_2)_3COOH$	98	muy soluble
Ácido adípico	$HOOC(CH_2)_4COOH$	151	poco soluble
Ácido pimélico	$HOOC(CH_2)_5COOH$	106	poco soluble
Ácido ftálico	$1,2\text{-}C_6H_4(COOH)_2$	231	poco soluble
Ácido maléico	*cis*-HOOCCH═CHCOOH	130,5	muy soluble
Ácido fumárico	*trans*-HOOCCH═CHCOOH	302	poco soluble

Propiedades físicas de cloruros acilo y anhídridos de ácido

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)
Cloruro de acetilo	CH_3COCl	−112	51
Cloruro de propionilo	CH_3CH_2COCl	−94	80
Cloruro de butirilo	$CH_3(CH_2)_2COCl$	−89	102
Cloruro de valerilo	$CH_3(CH_2)_3COCl$	−110	128
Anhídrido acético	$CH_3(CO)O(CO)CH_3$	−73	140
Anhídrido succínico		120	261

Propiedades físicas de los ésteres

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)
Formiato de metilo	$HCOOCH_3$	−100	32
Formiato de etilo	$HCOOCH_2CH_3$	−80	54
Acetato de metilo	CH_3COOCH_3	−98	57,5
Acetato de etilo	$CH_3COOCH_2CH_3$	−84	77
Acetato de propilo	$CH_3COO(CH_2)_2CH_3$	−92	102
Propionato de metilo	$CH_3CH_2COOCH_3$	−87,5	80
Propionato de etilo	$CH_3CH_2COOCH_2CH_3$	−74	99
Butirato de metilo	$CH_3CH_2CH_2COOCH_3$	−84,8	102,3
Butirato de etilo	$CH_3CH_2CH_2COOCH_2CH_3$	−93	121

Propiedades físicas de las amidas

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)
Formamida	$HCONH_2$	3	200 d*
Acetamida	CH_3CONH_2	82	221
Propionamida	$CH_3CH_2CONH_2$	80	213
Butanamida	$CH_3(CH_2)_2CONH_2$	116	216
Pentanamida	$CH_3(CH_2)_3CONH_2$	106	232

* d significa que la sustancia se descompone.

Propiedades físicas de los aldehídos

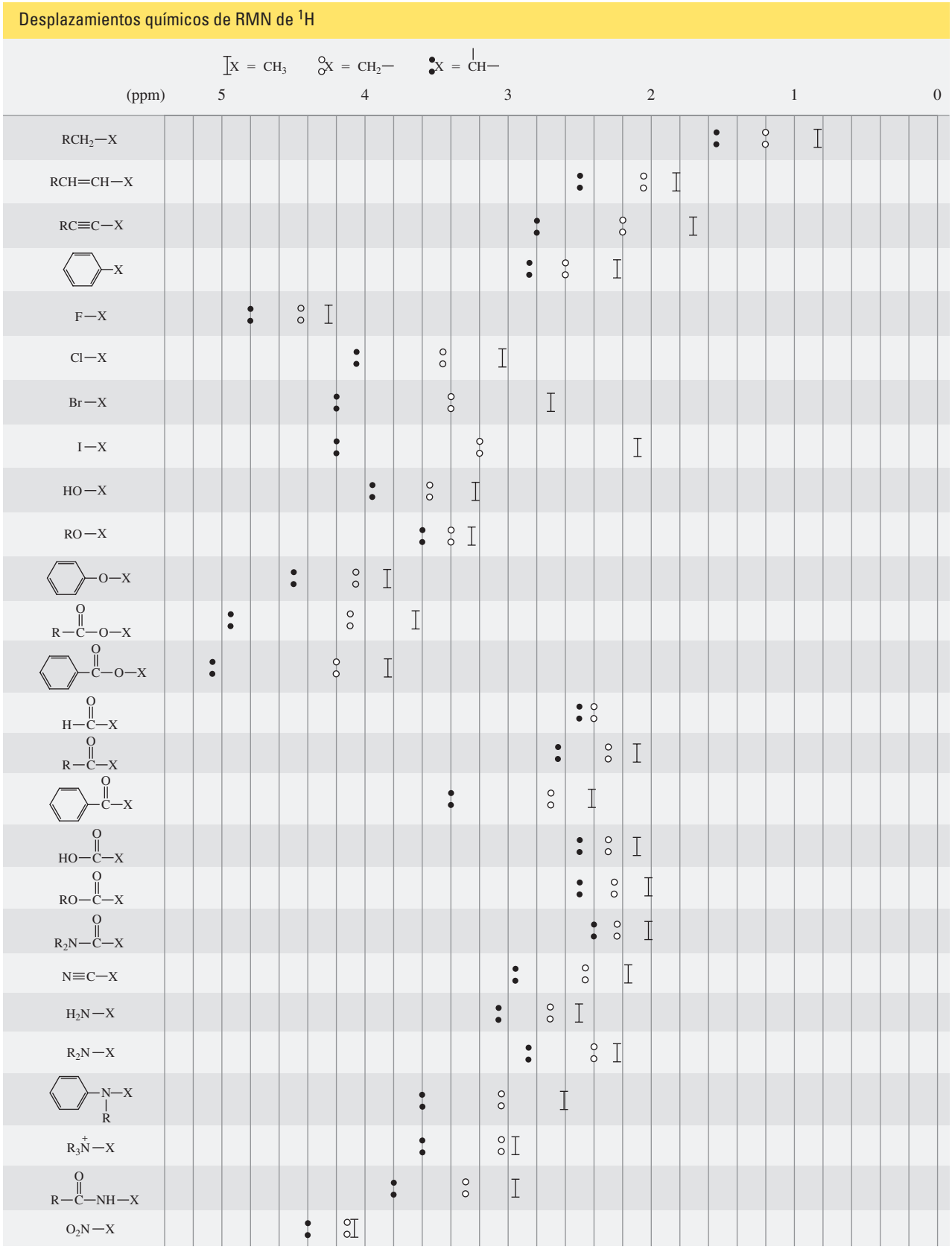
Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O a 25 °C)
Formaldehído	HCHO	−92	−21	muy soluble
Acetaldehído	CH_3CHO	−121	21	∞
Propionaldehído	CH_3CH_2CHO	−81	49	16
Butiraldehído	$CH_3(CH_2)_2CHO$	−96	75	7
Pentanal	$CH_3(CH_2)_3CHO$	−92	103	poco soluble
Hexanal	$CH_3(CH_2)_4CHO$	−56	131	poco soluble
Heptanal	$CH_3(CH_2)_5CHO$	−43	153	0,1
Octanal	$CH_3(CH_2)_6CHO$		171	insoluble
Nonanal	$CH_3(CH_2)_7CHO$		192	insoluble
Decanal	$CH_3(CH_2)_8CHO$	−5	209	insoluble
Benzaldehído	C_6H_5CHO	−26	178	0,3

Propiedades físicas de las cetonas

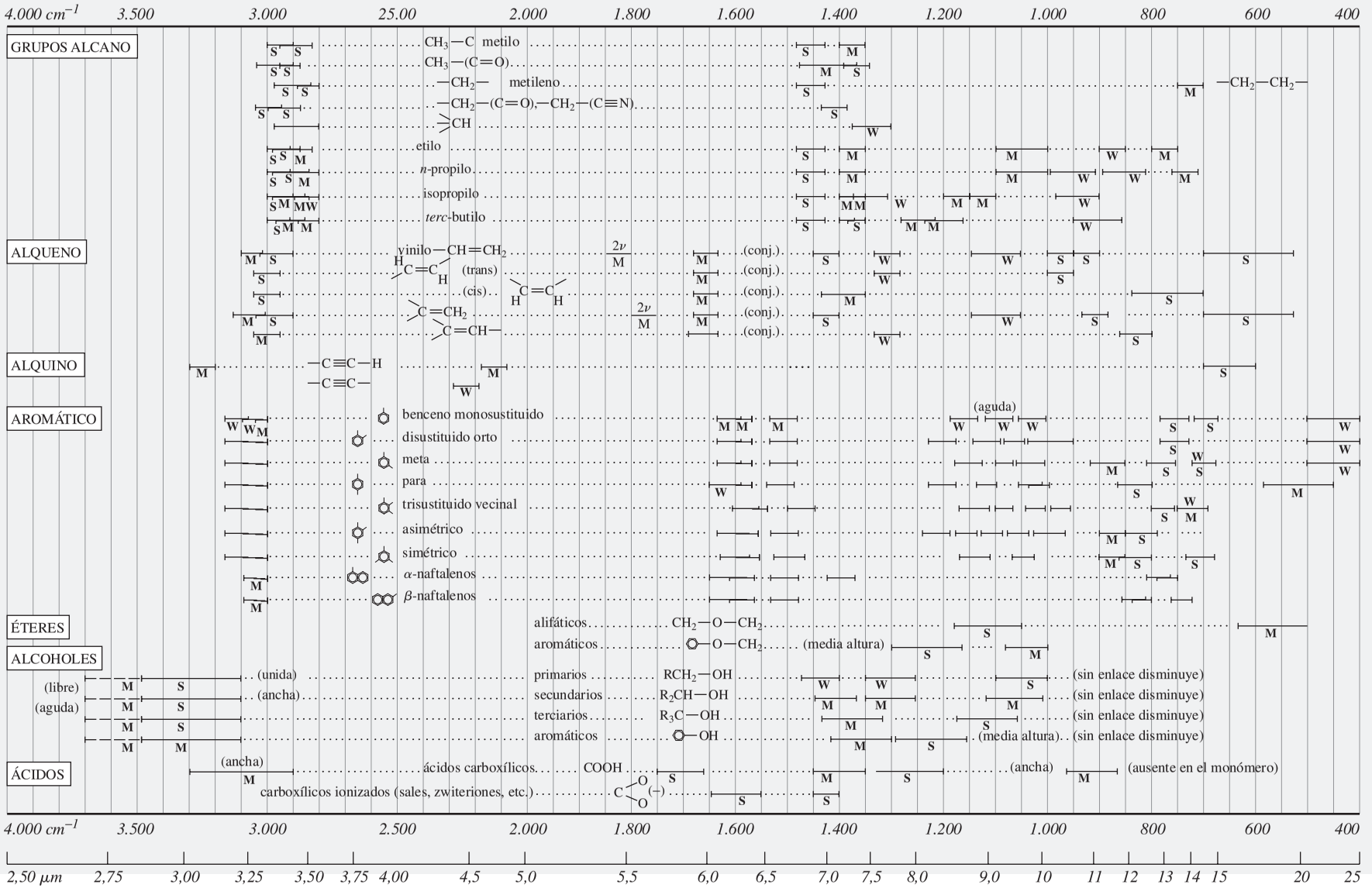
Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O a 25 °C)
Acetona	CH_3COCH_3	−95	56	∞
2-Butanona	$CH_3COCH_2CH_3$	−86	80	25,6
2-Pentanona	$CH_3CO(CH_2)_2CH_3$	−78	102	5,5
2-Hexanona	$CH_3CO(CH_2)_3CH_3$	−57	127	1,6
2-Heptanona	$CH_3CO(CH_2)_4CH_3$	−36	151	0,4
2-Octanona	$CH_3CO(CH_2)_5CH_3$	−16	173	insoluble
2-Nonanona	$CH_3CO(CH_2)_6CH_3$	−7	195	insoluble
2-Decanona	$CH_3CO(CH_2)_7CH_3$	14	210	insoluble
3-Pentanona	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	−40	102	4,8
3-Hexanona	$CH_3CH_2CO(CH_2)_2CH_3$		123	1,5
3-Heptanona	$CH_3CH_2CO(CH_2)_3CH_3$	−39	149	0,3
Acetofenona	$CH_3COC_6H_5$	19	202	insoluble
Propiofenona	$CH_3CH_2COC_6H_5$	18	218	insoluble

Apéndice II

Desplazamientos químicos de RMN de ^1H

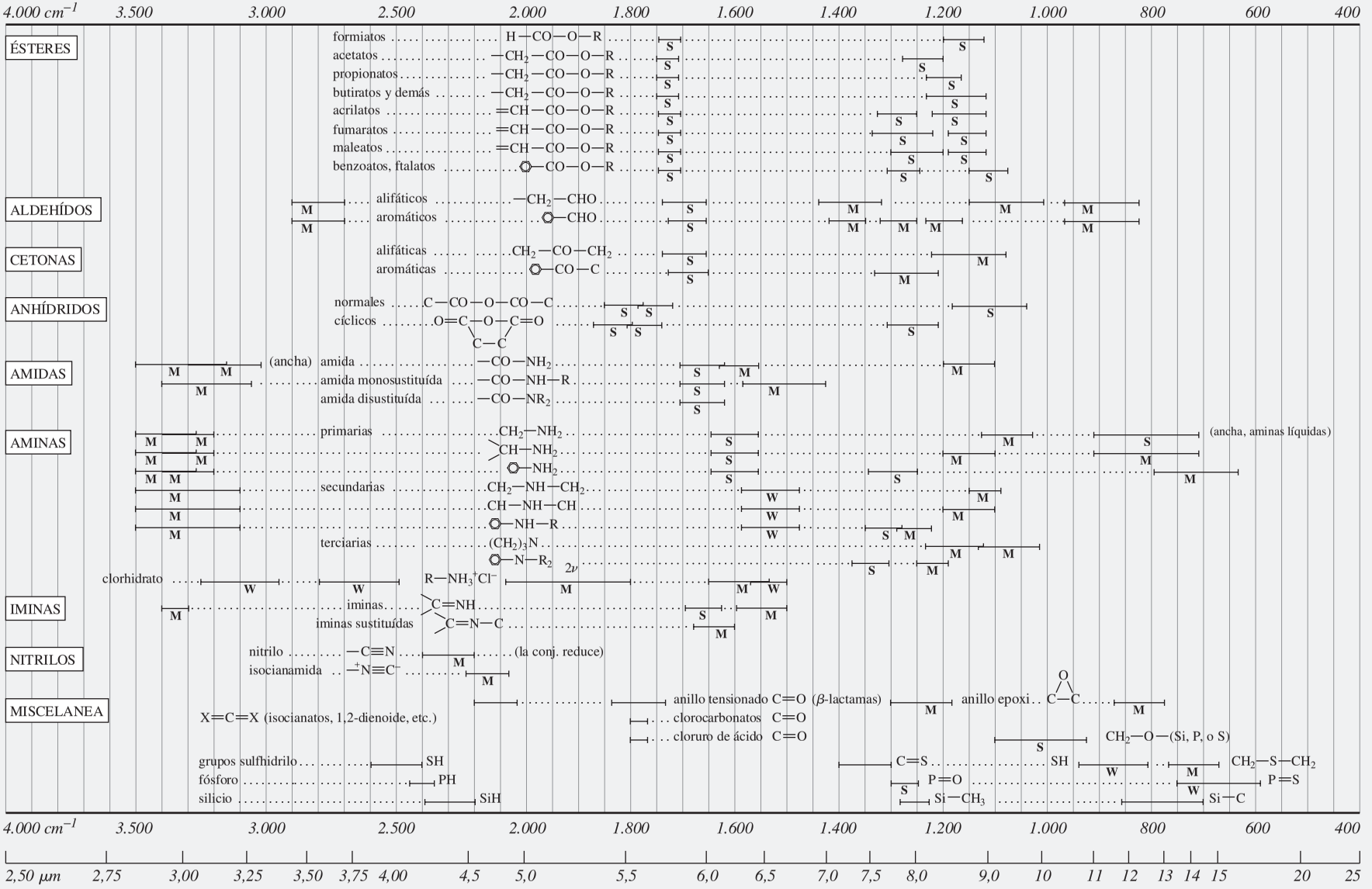


Frecuencias características de los grupos funcionales en infrarrojo (S = «strong», fuerte; M = medio; W = «weak», débil). (Cortesía de N. B. Colthup, Stamford Research Laboratories, American Cyanamid Company, y del Editor del *Journal of Optical Society*). Las bandas sobretono están marcadas como 2ν.



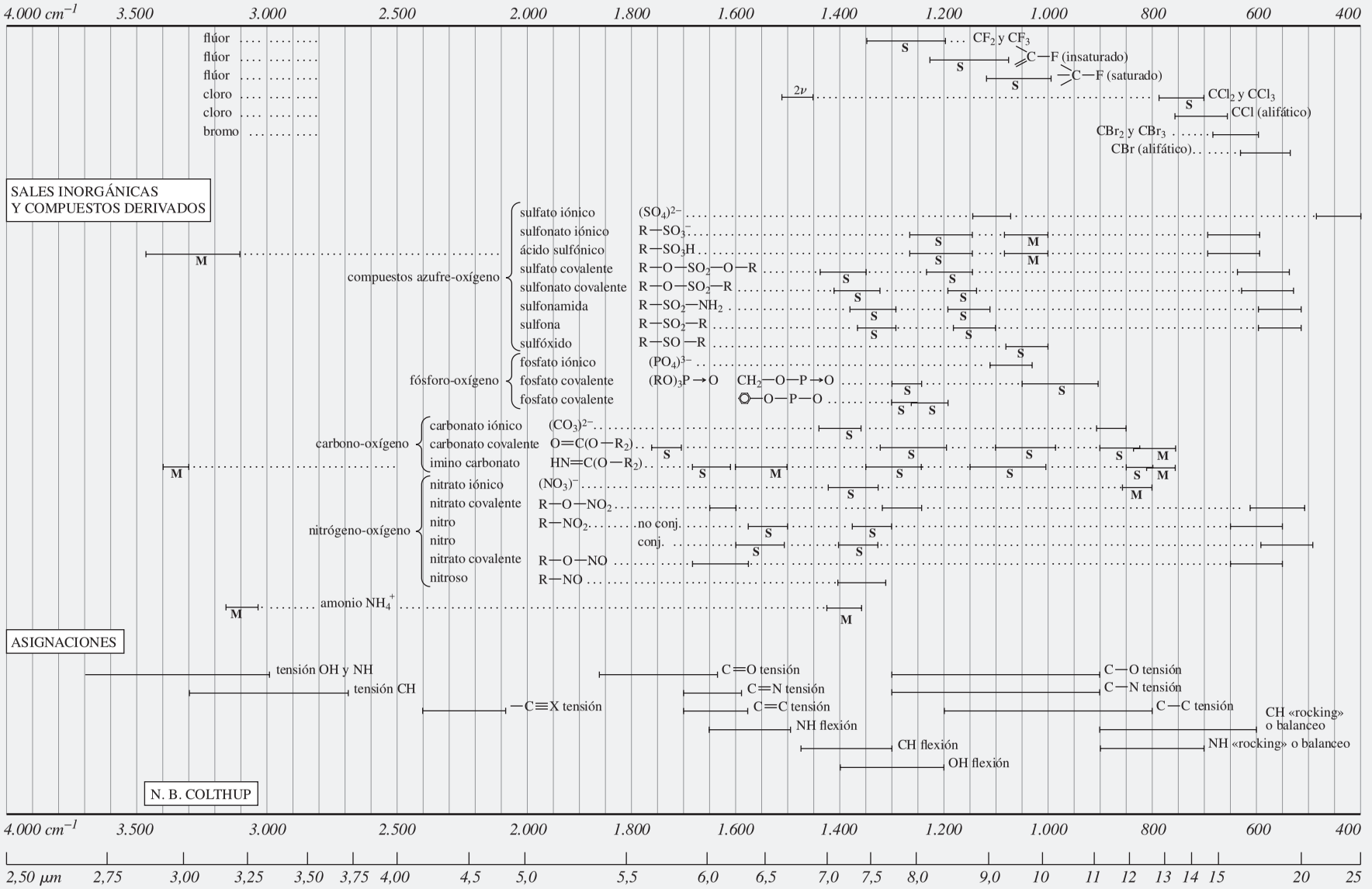
(Continúa)

Frecuencias características de los grupos funcionales (continuación)



(Continúa)

Frecuencias características de los grupos funcionales (continuación)



Respuestas a los problemas seleccionados

CAPÍTULO 1

1.1. 8 + 8, 8 + 9, 8 + 10
1.2. **a.** 3 **b.** 5 **c.** 6 **d.** 7
1.3. 7
1.4. **a.** C 2 y 4; Si 10 y 4 **b.** O 2 y 6; S 10 y 6 **c.** N 2 y 5; P 10 y 5
1.5. **a.** 1 **b.** 4*s*
1.6. **a.** Cl—CH_3 **b.** H—OH **c.** H—F **d.** Cl—CH_3
1.7. **a.** KCl **b.** Cl_2
1.9. **a.** $\overset{\delta-}{HO}—\overset{\delta+}{H}$ **c.** $\overset{\delta+}{H_3C}—\overset{\delta-}{NH_2}$ **e.** $\overset{\delta-}{HO}—\overset{\delta+}{Br}$ **g.** $\overset{\delta+}{I}—\overset{\delta-}{Cl}$
b. $\overset{\delta-}{F}—\overset{\delta+}{Br}$ **d.** $\overset{\delta+}{H_3C}—\overset{\delta-}{Cl}$ **f.** $\overset{\delta+}{H_3C}—\overset{\delta-}{Li}$ **h.** $\overset{\delta+}{H_2N}—\overset{\delta-}{OH}$
1.10. **a.** LiH y HF **b.** Sus hidrógenos tienen la mayor densidad electrónica.
1.11. **a.** oxígeno **b.** oxígeno **c.** oxígeno **d.** hidrógeno
1.14. **a.** CH_3CH_2OH CH_3OCH_3
b. $CH_3CH_2CH_2OH$ $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$ $CH_3CH_2OCH_3$
1.15. **a.** $CH_3CH_2\ddot{N}H_2$ **c.** $CH_3CH_2\ddot{O}H$ **e.** $CH_3CH_2\ddot{C}l:$
b. $CH_3\ddot{N}HCH_3$ **d.** $CH_3\ddot{O}CH_3$ **f.** $H\ddot{O}\ddot{N}H_2$
1.16. **a.** $CH_3CH_2CH_2Cl$ **c.** $CH_3CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}NCH_2CH_3$ (CH_3 sobre el C)
b. $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$ **d.** $CH_3CH_2C{\equiv}N$
1.17. **a.** Cl **b.** O **c.** N **d.** C y H
1.19. Los enlaces C—C se forman por solapamiento sp^3–sp^3; los enlaces C—H se forman por solapamiento sp^3–*s*.
1.23. **a.** 120° **b.** 120° **c.** 107,3°
1.24. el nitrógeno
1.25. el más polar = agua; el menos polar = metano
1.27. **a.** longitudes de enlace relativas: $Br_2 > Cl_2$; energías de enlace relativas: $Cl_2 > Br_2$
b. longitudes de enlace relativas: $CH_3Br > CH_3Cl > CH_3F$; energías de enlace relativas: $CH_3F > CH_3Cl > CH_3Br$
1.28. **a. 1.** C–I **2.** C–Cl **3.** H–Cl **b. 1.** C–Cl **2.** C–C **3.** H–F
1.30. σ
1.33. **a.** 109,5° **b.** 107,3° **c.** 109,5° **d.** 109,5°
1.36. a y d

CAPÍTULO 2

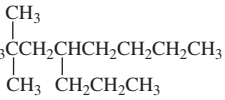
2.1. CO_2 y CCl_4
2.2. **a.** $Cl^- + {}^+NH_4$ **b.** $HO^- + NH_3$
2.3. **a. 1.** ${}^+NH_4$ **2.** HCl **3.** H_2O **4.** H_3O^+ **b. 1.** ${}^-NH_2$ **2.** Br^- **3.** NO_3^- **4.** HO^-
2.4. **a.** 5,2 **b.** $3{,}4 \times 10^{-3}$
2.5. más débil
2.7. **a.** básico **b.** ácido **c.** básico
2.8. **a.** $CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2$ **c.** $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$ **e.** $CH_3CH_2\overset{\displaystyle {}^+OH}{\overset{|}{C}}OH$
b. CH_3CH_2OH **d.** $CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$
2.10. 40, 15, 5, 10
2.11. **a.** CH_3COO^- **b.** ${}^-NH_2$ **c.** H_2O
2.12. $CH_3NH^- > CH_3O^- > CH_3NH_2 > CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}O^- > CH_3OH$
2.13. ácido
2.16. HO^-, CH_3NH_2, $HC{\equiv}C^-$
2.17. ${}^-CH_3 > {}^-NH_2 > HO^- > F^-$
2.18. $CH_3CH_2^- > H_2C{=}CH^- > HC{\equiv}C^-$
2.19. el de la derecha
2.21. $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$
2.22. **a.** oxígeno **b.** H_2S **c.** CH_3SH
2.23. **a.** HBr **b.** $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{O}H_2$ **c.** el de la derecha **d.** $CH_3CH_2CH_2SH$
2.24. **a.** I^- **b.** F^- **c.** F^-
2.25. **a.** HO^- **b.** NH_3 **c.** CH_3O^- **d.** CH_3O^-
2.26. **a.** $CH_3OCH_2CH_2OH$ **b.** $CH_3CH_2CH_2OH_2$
c. $CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$ **d.** $CH_3CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$
2.27. **a.** $CH_3\underset{\displaystyle F}{\underset{|}{C}}H\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}O^-$ **b.** $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}O^-$ **c.** $BrCH_2CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}O^-$ **d.** $CH_3CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2O^-$
2.30. $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{\underset{\displaystyle O}{\overset{\|}{S}}}}—OH$ forma una base más estable porque los electrones que quedan cuando sale el protón están compartidos por 3 oxígenos.
2.31. **a.** CH_3COO^- **b.** $CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$ **c.** H_2O **d.** Br^-
e. ${}^+NH_4$ **f.** ${}^-C{\equiv}N$ **g.** NO_2^- **h.** NO_3^-
2.32. **a. 1.** neutras **2.** neutras **3.** cargadas **4.** cargadas **5.** cargadas **6.** cargadas
b. 1. cargadas **2.** cargadas **3.** cargadas **4.** cargadas **5.** neutras **6.** neutras
c. 1. neutras **2.** neutras **3.** neutras **4.** neutras **5.** neutras **6.** neutras
2.34. **b.** >12.7 **c.** ≤2.8
2.35. **a.** $CH_3COO^- + H^+ \rightleftharpoons CH_3COOH$
b. $CH_3COOH + HO^- \rightleftharpoons CH_3COO^- + H_2O$
2.37. **a.** $CH_3O^- + H_2O$ **b.** $NH_3 + H_2O$ **c.** $CH_3NH_2 + H_2O$ **d.** $CH_3COO^- + H_2O$

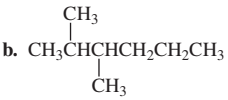
CAPÍTULO 3

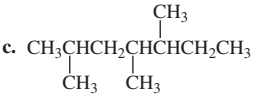
3.1. **a.** 36 hidrógenos **b.** 36 carbonos
3.3. **a.** alcohol *n*–propílico o alcohol propílico **b.** butil metil éter
c. *n*-propílamina o propílamina
3.4.

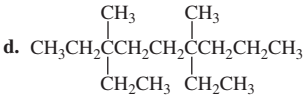
$CH_3CH_2CH_2CH_2Br$	$CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2Br$	$CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$	$CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}Br$
bromuro de butilo o bromuro de *n*-butilo	**bromuro de isobutilo**	**bromuro de *sec*-butilo**	**bromuro de *terc*-butilo**

3.5. **a.** $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HOH$ **b.** $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2F$ **c.** $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HI$
d. $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}CH_2CH_3$ **e.** $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}NH_2$ **f.** $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$
3.6. **a.** etil metil éter **b.** etilpropílamina **c.** *sec*-butilamida
d. alcohol *n*-butílico o alcohol butílico **e.** bromuro de isobutilo
f. cloruro de *sec*-butilo
3.7. **a.** $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ **2-metilbutano**
b. $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}CH_3$ **2,2-dimetilpropano**

3.8. a. 

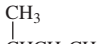
b. 

c. 

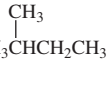
d. 

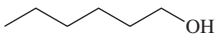
3.10. **a.** 2,2,4-trimetilhexano **b.** 2,2-dimetilbutano **c.** 2,2,5-trimetilhexano **d.** 5-etil-4,4-dimetiloctano **e.** 3,3-dietilhexano **f.** 2,5-dimetilheptano

3.11. **a.** **pentano**

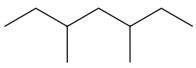
c.  **2-metilbutano**

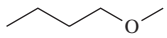
b. **2,2-dimetilpropano**

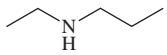
d.  **2-metilbutano**

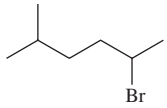
3.13. a. 

b.

c. 

d. 

e. 

f. 

3.14. **a.** $C_{10}H_{20}O$ **b.** $C_{10}H_{20}O_2$

3.16. **a.** 1-etil-2-metilciclopentano **b.** etilciclobutano **c.** 1-etil-3-metilciclohexano **d.** 3,6-dimetildecano **e.** heptano **f.** 1-bromohexano

3.17. **a.** el mismo **b.** el mismo

3.18. **a.** cloruro de *sec*-butilo, 2-clorobutano **b.** bromuro de ciclohexilo, bromociclohexano **c.** cloruro de isohexilo, 1-cloro-4-metilpentano **d.** fluoruro de isopropilo, 2-fluoropropano

3.19. **a.** terciario **b.** terciario **c.** primario

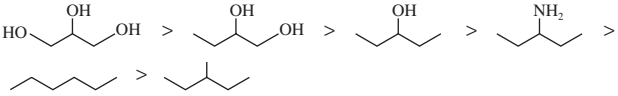
3.20. **a.** metilpropílamina, secundaria **b.** trimetilamina, terciaria **c.** dietilamina, secundaria **d.** butildimetilamina, terciaria

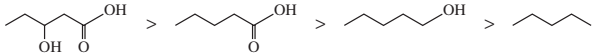
3.22. **a.** 104,5° **b.** 107,3° **c.** 104,5°

3.23. pentano

3.24. **a.** enlace covalente O–H **b.** enlace covalente O–H

3.25. **a.** 1, 4, 5 **b.** 1, 2, 4, 5, 6

3.26. 

3.28. **a.** 

b. $HOCH_2CH_2CH_2OH > CH_3CH_2CH_2OH > CH_3CH_2CH_2CH_2OH >$ $CH_3CH_2\ CH_2CH_2Cl$

3.29. etanol

3.30. hexethal

3.35. isopropilhexano

3.36. **a.** *cis* **b.** *trans* **c.** *cis* **d.** *trans*

CAPÍTULO 4

4.1. **a.** $CH_3CH_2CH_2OH$ CH_3CHOH (con CH_3) $CH_3CH_2OCH_3$ **b.** 7

4.3. **a.** 5 **b.** 4 **c.** 4 **d.** 6

4.6. $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$ $CH_3CH{=}C(CH_3)CH_3$ $CH_3CH(CH_3)CH{=}CH_2$

4.7. **a.** —I > —Br > —OH > —CH_3

b. —OH > —CH_2Cl > —CH CH_2 > —CH_2CH_2OH

4.8. *Z*

4.11. **a.** (*E*)-2-hepteno **b.** (*Z*)-3,4-dimetil-2-penteno **c.** (*Z*)-1-cloro-3-etil-4-metil-3-hexeno

4.13. b y d

4.14. a, c, y f

4.16. a, c, y f

4.19. **a.** —$^{1}CH_2OH$ —$^{3}CH_3$ —^{4}H —$^{2}CH_2CH_2OH$

b. —$^{2}CH{=}O$ —^{1}OH —$^{4}CH_3$ —$^{3}CH_2OH$

c. —$^{2}CH(CH_3)_2$ —$^{3}CH_2CH_2Br$ —^{1}Cl —$^{4}CH_2CH_2CH_2Br$

4.20. **a.** (*R*)-2-bromobutano **b.** (*R*)-1,3-diclorobutano

4.21. **a.** *R* **b.** *R* **c.** *R* **d.** *R*

4.22. **a.** idénticos **b.** enantiómeros **c.** enantiómeros

4.23. **a.** 0 **b.** +79. **c.** +79

4.24. **a.** Levógiro **b.** Dextrógiro

4.27. **a.** *S* **b.** *R* **c.** *R* **d.** *S*

4.28. +6,7

4.29. **a.** −24 **b.** 0

4.30. no se sabe

4.31. **a.** enantiómeros **b.** idénticos **c.** diasterómeros

4.32. **a.** 8 **b.** $2^8 = 256$

4.34. A, C, E

4.35. **a.** diasterómeros **b.** enantiómeros **c.** idénticos **d.** Isómeros constitucionales

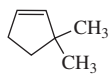
4.38. A = idéntico, B = enantiómero, C = diasterómero, D = idéntico

4.39. B, D, y F

4.42. la de la izquierda

CAPÍTULO 5

5.1. **a.** 2 **b.** 4

5.2. **a.** 

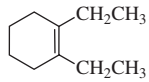
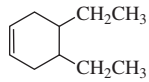
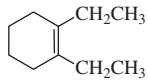
b. $BrCH_2CH_2CH_2C(CH_3){=}CCH_3$

c. $CH_3CH_2OCH{=}CH_2$ **d.** $CH_2{=}CHCH_2OH$

5.3. **a.** 4-metil-2-pentano **b.** 2-cloro-3,4-dimetil-3-hexeno **c.** 1-bromociclopenteno **d.** 1,5-dimetilciclohexeno **e.** 1-bromo-4-metil-3-hexeno **f.** 1-bromo-2-metil-1,3-petadieno

5.4. electrófilos: $CH_3\overset{+}{C}HCH_3$; nucleófilos: H^-, CH_3O^-, $CH_3C{\equiv}CH$, NH_3

5.11. A

5.12. **a.**  **b.**  **c.** 

5.13. *cis*-3,4-dimetil-3-hexeno > *trans*-3-hexeno > *cis*-3-hexeno > *cis*-2,5-dimetil-3-hexenoe

5.14. disminuyendo; aumentando

5.15. **a.** a y b **b.** b **c.** c

5.18. **a.** primera etapa **b.** revertir a los reactivos **c.** segunda etapa

5.19. **a.** 1 **b.** 2 **c.** C → D **d.** C → B **e.** C → D **f.** B → C **g.** C → B

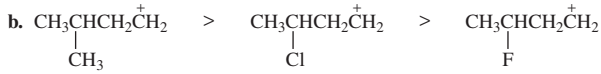
5.20. $\Delta G^{\ddagger}$

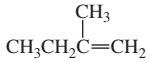
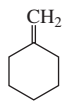
CAPÍTULO 6

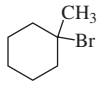
6.2. **a.** 0 **b.** el catión etilo por hiperconjugación

6.3. **a. 1.** 3 **2.** 3 **3.** 6 **b.** catión *sec*–butilo

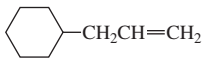
6.4. **a.**

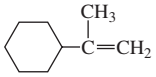
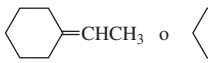
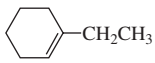
b. 

6.5. **a.**  **b.** 

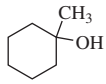
6.6. a. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **c.** **e.** 

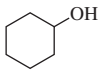
b. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}CH_3$ **d.** $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}CH_2CH_2CH_3$ **f.** $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$

6.7. a. $CH_2{=}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}CH_3$ **b.** 

c.  **d.**  o 

6.9. a. 3 **b.** 2 **c.** primera etapa

6.10. a. $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **c.** $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ y $CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **d.** 

b. 

6.15. a. (*R*)-malato y (*S*)-malato **b.** (*R*)-malato y (*S*)-malato

6.16. a. 4-metil-1-pentino **b.** 2-hexino

6.17. a. $ClCH_2CH_2C{=}CCH_2CH_3$ **b.** **c.** $HC{\equiv}CCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}CH_3$

6.19. a. 5-bromo-2-pentino **b.** 6-bromo-2-cloro-4-octino **c.** 3-etil-1-hexino

6.20. a. 6-metil-2-octino **b.** 5-etil-4-metil-1-heptino **c.** 2-bromo-4-octino

6.21. a. sp^2–sp^2 **b.** sp^2–sp^3 **c.** sp–sp^2 **d.** sp–sp^3 **e.** sp–sp **f.** sp^2–sp^2 **g.** sp^2–sp^3 **h.** sp–sp^3 **i.** sp^2–sp

6.22. a. $CH_2{=}\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}CH_3$ **b.** $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}CH_3$ **c.** $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}CH_3$

d. $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{\overset{\displaystyle Br}{\overset{|}{C}}}}CH_2CH_2CH_3$ + $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{\overset{\displaystyle Br}{\overset{|}{C}}}}CH_2CH_3$

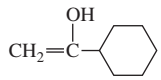
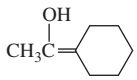
6.23. $CH_3CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_3$ y $CH_3CH_2CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_3$

6.24. a. $CH_3C{=}CH$ **b.** $CH_3CH_2C{=}CCH_2CH_3$ **c.**

6.25. $CH_3CH{=}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3$ y $CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}H{=}CHCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3$

6.26. a. $CH_2{=}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}CH_3$

b. $CH_3CH{=}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}CH_2CH_2CH_3$ y $CH_3CH_2C{=}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

c.  y 

6.27. a. $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$ o $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[\text{Pd/C}]{H_2}$

b. $CH_3C{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[\text{Catalizador Lindlar}]{H_2}$

c. $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{Catalizador Lindlar}]{H_2}$

CAPÍTULO 7

7.4. a. los 3 son iguales **b.** 2/3 de una carga negativa

7.5. el dianión > el monoanión > el compuesto neutro

7.6. ion acetato

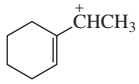
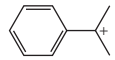
7.7. 2,4-heptadieno

7.8. $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CHCH{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}CH_3$ > $CH_3CH{=}CHCH{=}CHCH_3$ >

2,5-dimetil-2,4-hexadieno **2,4-hexadieno**

$CH_3CH{=}CHCH{=}CH_2$ > $CH_2{=}CHCH_2CH{=}CH_2$

1,3-pentadieno **1,4-pentadieno**

7.9. a.  **b.** 

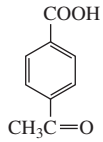
7.10. a. la de la izquierda **b.** la de la derecha

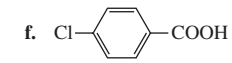
7.11. a. el de la derecha **b.** el de la izquierda **c.** el de la derecha

7.12. a. etilamina **b.** ion etóxido **c.** ion etóxido

7.13. a. dona electrones por resonancia y atrae electrones por inducción
b. dona electrones por hiperconjugación
c. atrae electrones por resonancia y atrae electrones por inducción
d. dona electrones por resonancia y atrae electrones por inducción
e. dona electrones por resonancia y atrae electrones por inducción
f. atrae electrones por inducción

7.14. a. $ClCH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$ **b.** $O_2NCH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$

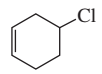
c.  **d.** $H_3\overset{+}{N}CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$

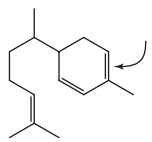
e. $HC(=O)OH$ **f.** 

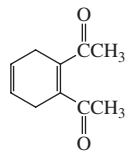
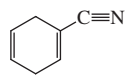
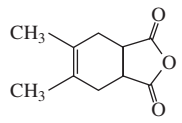
7.18. a. 6-bromo-6-metil-1-hepteno **b.** 5-cloro-5- metilciclohepteno

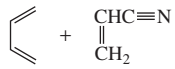
7.19. a. $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H{=}CHCH_3$ + $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H{=}CH\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$

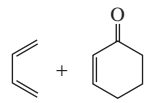
b. $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle Br}{\overset{|}{C}}}}{-}C{=}CHCH_3$ + $CH_3CH_2C{=}\underset{\displaystyle CH_3CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle Br}{\overset{|}{C}}}}CHCH_3$

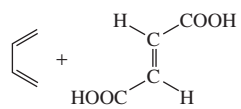
c. 

7.20. 

7.23. a.  **b.**  **c.** 

7.24. a. 

b. 

c. 

7.25. catión cicloheptatrienilo

7.27. C

CAPÍTULO 8

8.2. **a.** se triplica **b.** la mitad de rápido.
8.3. disminuye
8.4. $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Br$ > $CH_3CHCH_2CH_2Br$ > $CH_3CH_2CHCH_2Br$ > $CH_3CH_2CBr(CH_3)$

8.5. **a.** 2-metoxibutano **b.** (*S*)-2-metoxibutano **c.** (*R*)-3-hexanol **d.** 3-pentanol
8.7. **a.** 1-bromo-2-metoxibutano **b.** 2-bromopropano **c.** 2-bromobutano **d.** 1-bromo-2-feniletano
8.8. **a.** $CH_3CH_2Br + HO^-$ **b.** $CH_3CH_2Cl + CH_3O^-$
8.11. **a.** $CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_3$ **b.** $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3$ **c.** $CH_3CH_2\overset{-}{N}(CH_3)_3Br^-$ **d.** $CH_3CH_2SCH_2CH_3$
8.12. **a.** (*R*)-3-metoxi-3-metilhexano + (*S*)-3-metoxi-3-metilhexano **b.** 3-metoxi-3-metilpentano
8.13. 2-yodo-2-metilpentano > 2-bromo-2-metilpentano > 2-cloro-2-metilpentano > 3-cloropentano
8.15. a y b
8.16. **a.** HO, Br **b.** HO, Br **c.** HO, Br

8.18. **a.** $CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH_3$ **b.** $CH_3CH_2CH{=}CCH_3$ (CH_3) **c.** $CH_3CH{=}CHCHCH_3$ (CH_3) **d.** $CH_3CCH{=}CH_2$ (CH_3)

8.19. **a.** **2.** $CH_3CH_2CH{=}CCH_3$ (CH_3) **3.** $C(CH_3)_2{=}CH$ (H) **4.** CH_3
b. el mismo que en una reacción E2

8.20. **a.** bromuro de *terc*-butilo **b.** bromuro de *terc*-butilo
8.21. **a.** B **b.** B **c.** B **d.** A
8.23. **a.** 1-bromopropano **b.** 1-yodo-1-metilciclohexano **c.** 2-bromo-2-metilbutano
8.24. **a.** principalmente sustitución **b.** sustitución y eliminación **c.** sustitución y eliminación **e.** solo eliminación
8.25. aumentaría
8.26. **a.** disminuye **b.** disminuye **c.** aumentará

8.27. **a.** $CH_3Br + HO^- \longrightarrow CH_3OH + Br^-$
b. $CH_3I + HO^- \longrightarrow CH_3OH + I^-$
c. $CH_3Br + NH_3 \longrightarrow CH_3\overset{+}{N}H_3 + Br^-$
d. $CH_3Br + HO^- \xrightarrow{DMSO} CH_3OH + Br^-$
e. $CH_3Br + NH_3 \xrightarrow{EtOH} CH_3\overset{+}{N}H_3 + Br^-$

8.29. **a.** 50% agua + 50% etanol **b.** alcohol *terc*-butílico, *terc*-butil etil éter, y 2-metilpropeno en 50% agua + 50% etanol; *terc*-butil etil éter y 2-metilpropeno en etanol.

CAPÍTULO 9

9.2. **a.** 1-pentanol **b.** 4-metilciclohexanol **c.** 5-metil-2-hexanol **d.** 3-etil-1-hexanol **e.** 5-cloro-2-metil-2-pentanol **f.** 2,6-dimetil-4-octanol

9.3. $CH_3CCH_2CH_2CH_3$ (CH_3, OH) — **2-metil-2-pentanol**; $CH_3CH_2CCH_2CH_3$ (CH_3, OH) — **3-metil-3-pentanol**; $CH_3C(CH_3)CHCH_3$ (OH) — **2,3-dimetil-2-butanol**

9.4. porque no tienen pares solitarios

9.5. **a.** $CH_3CH_2CHCH_3$ (Br) **b.** ciclopentano (Cl, CH_3)
9.8. 3° > 1° > 2°
9.9. B
9.12. (*E*)-3,4-dimetil-3-hexano (producto principal) + (*Z*)-3,4-dimetil-3-hexano
9.13. **a.** 3-etil-2,4-dimetil-3-hexeno **b.** (*E*)-3-etil-2,4-dimetil-3-hexeno
9.14. **a.** 3-pentanona **a.** no hay reacción **a.** 1-pentanal
9.15. **a.** 2-butanol **b.** alcohol bencílico **c.** 1-butanol
9.16. **a.** **1.** metoxietano **2.** etoxietano **3.** 4-metoxioctano **4.** 1-propoxibutano **b.** no **c.** **1.** metil etil éter **2.** dietil éter **3.** no **4.** butil propil éter

9.19. **a.** epóxido (O) **b.** epóxido (H_3C, H_3C, CH_2CH_3)

9.20. **a.** $HOCH_2CCH_3$ (CH_3, OCH_3) **b.** $CH_3OCH_2CCH_3$ (OH, CH_3)
c. $HOCH{-}CCH_3$ (OCH_3, CH_3, CH_3) **d.** $CH_3OCH{-}CCH_3$ (OH, CH_3, CH_3)

9.21. éter no cíclico
9.24. el de la derecha
9.25. el primero es demasiado insoluble; el segundo es demasiado reactivo; el tercero es demasiado poco reactivo.

CAPÍTULO 10

10.1. B, C, E
10.3. $m/z = 57$
10.5. **a.** C_5H_{12} **b.** $C_6H_{12}O$ **c.** $C_5H_{10}O_2$ **d.** $C_6H_{12}NO$
10.6. C_6H_{14}, $C_5H_{10}O$, $C_4H_6O_2$
10.7. 2,6-dimetilheptano
10.8. 1-bromopropano
10.10. C_6H_{14}
10.11. **a.** si **b.** no
10.14. **a.** IR **b.** UV
10.15. **a.** 2000 cm^{-1} **b.** 8 μm
10.16. **a.** C≡C **b.** tensión C—H **c.** C═N **d.** C═O
10.17. **a.** tensión carbono-oxígeno de un fenol **b.** tensión del doble enlace carbono-oxígeno de una cetona **c.** tensión C—N de la anilina
10.18. sp^3
10.19. el enlace C—O del ácido pentanoico tiene cierto carácter de doble enlace
10.20. etanol disuelto en disulfuro de carbono
10.21. amina terciaria
10.24. metil vinil cetona

10.25. **a.** CH═CH > > CH═CH_2 >
b. $N(CH_3)_2$ > $\overset{+}{N}(CH_3)_3$ > $N(CH_3)_2$ > $N(CH_3)_2$

10.26. **a.** izquierda = púrpura; derecha = azul **b.** las dos tendrán el mismo color.
10.27. amarillo y azul
10.28. registrando el aumento de absorción a 340 nm
10.29. 5,0
10.31. **a.** 2 **b.** 1 **c.** 1 **d.** 3 **e.** 3 **f.** 3
10.33. a la derecha de la señal TMS
10.34. **a.** en cada estructura, es el protón(es) del carbono en el lado derecho de la estructura
b. en cada estructura, son los protones del grupo metilo del lado izquierdo de la estructura

10.35. **a.** $CH_3CHCHBr$ (Br, Br) **b.** CH_3CHOCH_3 (CH_3) **c.** $CH_3CH_2CHCH_3$ (Cl)

10.36. **a.** $CH_3CH_2CH_2Cl$ **b.** $CH_3CH_2CHCH_3$ (Cl)

10.38. los compuestos tienen diferentes relaciones integrales: (2:9) (1:3) y (2:1)
10.39. B
10.40. primer espectro = 1-yodopropano
10.42. **a.** ácido 2-cloropropanoico **b.** ácido 3-cloropropanoico

10.47. CH_3O–C$_6$H$_4$–CH_3

10.50. **a.** $CH_3(CH_2)_4C(=O)(CH_2)_4CH_3$ **b.** Br–C$_6$H$_4$–CH_2CH_3 **c.** C$_6$H$_{10}$=O

CAPÍTULO 11

11.1. **a.** acetato de bencilo **b.** acetato de isopentilo **c.** butirato de metilo
11.2. **a.** butanoato de potasio, butirato de potasio **b.** butanoato de isobutilo, butirato de isobutilo **c.** cloruro de pentanoilo, cloruro de velerilo **d.** ácido 5-metilhexanoico, ácido metilcaproico **e.** propanamida, propionamida **f.** *N*,*N*-dimetilhexanamida, *N*,*N*-dimetilcaproamida
11.4. B
11.5. En un alcohol porque no hay deslocalización de electrones.
11.6. **a.** acetato de sodio **b.** no hay reacción
11.7. **a.** nuevo **b.** no hay reacción **c.** mezcla de dos
11.8. **a.** no hay reacción **b.** acetato de sodio **c.** no hay reacción **d.** no hay reacción
11.16. **a.** butirato de isopropilo **b.** acetato de etilo
11.18. **a.** ion propóxido **b.** el H^+ destruye la nucleofilia de la amina; el HO^- y RO^- son el nucleófilo equivocado.
11.20. **a.** ion butirato y yodometano **b.** ion acetato y 1-yodooctano
11.21. 2 y 5
11.23. B > C > A
11.24. **a.** butanonitrilo, cianuro de propilo **b.** 4-metilpentanonitrilo, cianuro de isopentilo
11.25. **a.** 1-bromopropano **b.** 1-bromo-2-metilpropano **c.** 1-bromopentano
11.28. **a.** cloruro de acetilo y ion butirato **b.** cloruro de butirilo y ion acetato
11.29. **a.** cloruro de butanoilo y etilamina **b.** cloruro de etanoilo y dimetilamina
11.30. **a.** ácido propanoico + tricloruro de fósforo seguido de fenol
b. ácido acético + tricloruro de fósforo seguido de etilamina
c. ácido propanoico + tricloruro de fósforo seguido de ion acetato

CAPÍTULO 12

12.3. **a.** 4-heptanona, dipropil cetona **b.** 2-metil-4-heptanona, isobutil propil cetona **c.** 4-etilhexanal, γ-etilcaproaldehído
12.4. la posición es inequívoca, si estuviera en otro sitio no sería una cetona.
12.5. **a.** 2-heptanona **b.** clorometil fenil cetona
12.6. **a.** etano + ion hidróxido **b.** etano + ion metóxido
c. etano + CH_3NH **d.** etano + ion acetiluro
12.7. C
12.8. **a.** 2-butanol **b.** 2-metil-2-pentanol **c.** 1-metilciclohexanol

12.9. $CH_3C(=O)CH_2CH_3 + CH_3CH_2CH_2MgBr$
$CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_2CH_3 + CH_3MgBr$

12.10. **a.** dos; (*R*)-3-metil-3-hexanol y (*S*)-3-metil-3-hexanol
b. uno; 2-metil-2-pentano
12.14. B y D

12.17. **a.** $CH_3CH(CH_3)CH_2OH$ **b.** C$_6$H$_{10}$(OH)
c. $(CH_3)_3C$–C$_6$H$_{10}$–OH **d.** C$_6$H$_4$(CHCH$_3$OH)

12.18. **a.** 1-butanol y etanol **b.** alcohol bencílico + metanol. **c.** 1-pentanol

12.19. **a.** C$_6$H$_5$–C(=O)NHCH$_3$ **b.** $CH_3C(=O)NH_2$
c. $CH_3C(=O)NHCH_2CH_3$ **d.** $CH_3C(=O)N(CH_2CH_3)_2$

12.23. **a.** 1, 5, 6 **b.** 2, 3, 4

CAPÍTULO 13

13.2. **a.** el de la izquierda **b.** el de la derecha
13.3. porque no hay competitividad por la deslocalización de electrones sobre el oxígeno
13.4. El protón sobre el nitrógeno es más ácido que el protón sobre el carbono α.
13.5. HO^- reaccionará con el cloruro de acilo para formar ion carboxilato.

13.6. **a.** $CH_3CH(OH)C(=CH_2)CH_2CH_3$ **b.** C$_6$H$_4$(OH)–C(=CH$_2$)–CH$_3$ **c.** C$_6$H$_9$(OH)

13.7. C$_6$H$_9$(OH)=O **más estable** y C$_6$H$_9$(OH)=O

13.13. **a.** butanal **b.** 3-pentanona

13.17. **a.** $CH_3CH_2CH_2C(=O)CH(CH_2CH_3)C(=O)OCH_3$
b. $CH_3CH(CH_3)CH_2C(=O)CH(CH(CH_3)CH_3)C(=O)OCH_2CH_3$

13.18. A, B, y D
13.20. A y D
13.23. **a.** 3 **b.** 7

CAPÍTULO 14

14.3. 6
14.4. el que está sobre el tercer carbono de la izquierda
14.5. **a.** 3 **b.** 1 **c.** 3 **d.** 5 **e.** 5 **f.** 4
14.7. cloración
14.9. 5
14.10. **a.** D **b.** B
14.11. 4

CAPÍTULO 15

15.1. **a.** $CH_2=CHCl$ **b.** $CH_2=C(CH_3)C(=O)OCH_3$ **c.** $CF_2=CF_2$

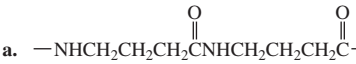
15.4. pelotas de playa

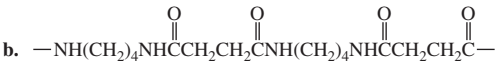
15.5. **a.** $CH_2=CH$–C$_6$H$_4$–OCH$_3$ > $CH_2=CH$–C$_6$H$_4$–CH$_3$ > $CH_2=CH$–C$_6$H$_4$–NO$_2$
b. $CH_2=CHOCH_3$ > $CH_2=CHCH_3$ > $CH_2=CHC(=O)OCH_3$

15.6. **a.** $CH_2=CH$–C$_6$H$_4$–NO$_2$ > $CH_2=CH$–C$_6$H$_4$–CH$_3$ > $CH_2=CH$–C$_6$H$_4$–OCH$_3$
b. $CH_2=CHC\equiv N < CH_2=CHCl < CH_2=CHCH_3$

15.8. El carbocatión será inestable por el efecto inductivo del grupo éster.

15.9. **a.** $CH_2=C(CH_3)CH_3 + BF_3 + H_2O$
b. $CH_2=CH$–N(C$_3$H$_4$O) + BF_3 + H_2O **c.** $CH_2=CHC(=O)OCH_3$ + BuLi

15.15. a. 

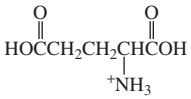
b. 

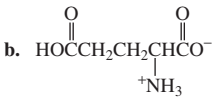
CAPÍTULO 16

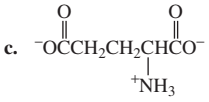
16.1. La D-ribosa es una aldopentosa. La D-sedoheptulosa es una cetoheptosa. La D-manosa es una aldohexosa.
16.3. **a.** enantiómeros **b.** diasterómeros
16.4. **a.** D-ribosa **b.** L-talosa **c.** L-allosa **d.** L-ribosa
16.5. D-psicosa
16.6. **a.** $2^4 = 16$ **b.** $2^5 = 32$ **c.** ninguno
16.7. D-psicose
16.11. **a.** el grupo OH del carbono C-2 **b.** el grupo OH de los carbonos C-2, C-3, y C-4 **c.** el grupo OH de los carbono C-3 y C-1
16.13. **a.** β-D-allósido de propilo **b.** α-D-talosa
16.14. Una amina protonada no es un nucleófilo.
16.15. −74,2
16.16. **a.** la amilosa tiene uniones glicosídicas α-1,4′; la celulosa tiene uniones glicosídicas β-1,4′ **b.** la amilopectina tiene uniones glicosídicas 1,6′ que crean ramificaciones; la amilopectina no tiene ramificaciones **c.** el glucogeno tiene más ramificaciones que la amilopectina **d.** la quitina tiene un grupo *N*-acetilamino en lugar de un grupo OH en la posición 2.
16.17. **a.** De los tipos A, B o AB. **b.** A los tipos A, B o O.

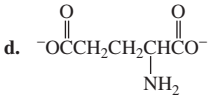
CAPÍTULO 17

17.2. Ile
17.4. por el efecto inductivo del grupo amonio

17.6. a. 

b. 

c. 

d. 

17.7. **a.** 5,43 **b.** 10,76 **c.** 5,68 **d.** 2,98
17.8. **a.** Asp **b.** Arg
17.9. 2-methylpropanal
17.10. La leucina y la isoleucina tienen polaridades y valores de pI parecidos, por lo que aparecen en una sola mancha.
17.13. **a.** L-Ala y D-Ala, L-Asp y D-Asp, L-Glu y D-Glu **b.** L-Ala, L-Asp, L-Glu
17.14. **a.** leucina **b.** metionina
17.15. **a.** alanina **b.** isoleucina **c.** leucina
17.19. los enlaces a ambos lados del carbono α
17.21. el reactivo Edman liberará los dos aminoácidos en, aproximadamente, la misma cantidad.
17.22. Gly-Arg-Trp-Ala-Glu-Leu-Met-Pro-Val-Asp
17.24. **a.** His-Lys, Leu-Val-Glu-Pro-Arg, Ala-Gly-Ala **b.** Leu-Gly-Ser-Met-Phe-Pro-Tyr, Gly-Val
17.26. Leu-Tyr-Lys-Arg-Met-Phe-Arg-Ser
17.28. **a.** proteína en forma de cigarro **b.** subunidad de un hexámero

CAPÍTULO 18

18.1. ~1
18.2. NAM
18.4. la arginina forma un enlace de hidrógeno directo; la lisina forma un enlace de hidrógeno indirecto.
18.5. 2, 3, y 4
18.7. 2
18.12. **a.** 7 **b.** 3 aislados de los otros 2
18.13. el N-5 es una base más fuerte por el par solitario del N-5, a diferencia del par solitario del N-1, que no puede deslocalizarse sobre el oxígeno.
18.23. **a.** Alanina **b.** Aspartato
18.24. el de la derecha
18.25. Si el nitrógeno no está protonado, será una fuente más pobre de electrones deslocalizados.
18.26. El enlace de hidrógeno formado por el grupo OH debilita el enlace del carbono α.
18.30. En THF, hay un grupo carbonilo en C-4, y el enlace entre C-3 y C-4 es un enlace simple; en aminopterina, hay un grupo amino en C-4, y el enlace entre C-3 y C-4 es un doble enlace.

CAPÍTULO 19

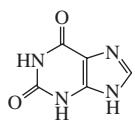
19.1. ocho
19.2. siete
19.3. El carbono β tiene una carga positiva parcial.
19.5. **a.** conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato; conversión de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-bisfosfato
b. conversión de 1,3-bisfosfoglicerato en 3-fosfoglicerato; conversión de fosfoenolpiruvato en piruvato
19.7. dos
19.8. acetaldehído reductasa
19.9. una cetona
19.11. piruvato
19.13. un alcohol secundario
19.14. citrato e isocitrato
19.15. succinilo
19.16. **a.** 1 **b.** $1 + 5 = 6$
19.17. **a.** glicerol quinasa **b.** ácido fostatídico fosfatasa

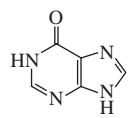
CAPÍTULO 20

20.2. tripalmitato de glicerina
20.10. Las dos mitades se sintetizan en la forma cabeza-cola y después se unen cola-cola.
20.14. La reacción del dimetilalilpirofosfato y el isopentenilpirofosfato es una reacción S_N1.
20.15. dos desplazamientos 1,2-hidruro; dos desplazamientos 1,2-metilo.

CAPÍTULO 21

21.2. **a.** 3′—C—C—T—G—T—T—A—G—A—C—G—5′ **b.** guanina
21.5. La timina y el uracilo tienen el enlace de hidrógeno donante y el enlace de hidrógeno aceptor en el mismo sitio.
21.6. Met-Asp-Pro-Val-Ile-Lys-His
21.7. Met-Asp-Pro-Leu-Leu-Asn
21.9. la tercera base
21.10. 5′—G-C-A-T-G-G-A-C-C-C-C-G-T-T-A-T-T-A-A-A-C-A-C—3′

21.12. 
xanthine


hypoxanthine

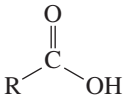
21.14. A

Glosario

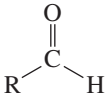
absorción, banda de: *véase* **banda de absorción**.
abundancia natural (masa atómica): masa promedio de los átomos en el elemento natural.
aceite: triéster de glicerina que es líquido a temperatura ambiente.
aceites esenciales: fragancias y aromas aisladas de las plantas que no dejan residuo cuando se evaporan. La mayor parte de ellos son terpenos.

acetal:

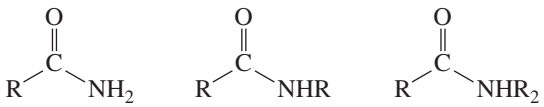
acíclico: no cíclico.
ácido (Brønsted): especie que pierde un protón.

ácido carboxílico: 

ácido carboxílico, derivado de: compuesto que se hidroliza a un ácido carboxílico.
ácido conjugado: una especie acepta un protón para formar su ácido conjugado.
ácido desoxirribonucleico (ADN): polímero de desoxirribonucleótidos.
ácido fosfatídico: un fosfoacilglicerol en el que solamente uno de los grupos OH del fosfato está en una unión éster.
ácido graso poliinsaturado: ácido graso con más de un doble enlace.
ácido graso: ácido carboxílico de cadena larga.
ácido nucleico: las dos clases de ácidos nucleicos son el ADN y el ARN.
ácido ribonucleico (ARN): polímero de ribonucleótidos.
ácido-base, reacción: *véase* **reacción ácido-base**.
ácidos biliares: esteroides que actúan como agentes emulsionantes para poder digerir compuestos insolubles en agua.
acil-enzima, intermedio: *véase* **intermedio acil-enzima**.
acilación de Friedel-Crafts: reacción de sustitución electrófila que pone un grupo acilo en un anillo bencénico.
acilo, cloruro de: *véase* **cloruro de acilo**.
acilo, fosfato de: *véase* **fosfato de acilo**.
acilo, grupo: *véase* **grupo acilo**.
acilo, pirofosfato de: *véase* **pirofosfato de acilo**.
acoplados, protones: *véase* **protones acoplados**.
acoplamiento de espín: el átomo que produce una señal RMN acoplada al resto de la molécula.
acoplamiento espín-espín: desdoblamiento de una señal RMN descrita por la regla del $N + 1$.
activador alostérico: compuesto que activa una enzima cuando se une a un sitio de la enzima que no es su sitio activo.
adenilato de acilo: ácido carboxílico derivado del AMP como grupo saliente.
adición 1,2 (adición directa): adición en las posiciones 1 y 2 de un sistema conjugado.
adición 1,4 (adición conjugada): adición en las posiciones 1 y 4 de un sistema conjugado.
adición aldólica cruzada: una adición aldólica en la que se utilizan dos aldehídos o cetonas.
adición aldólica: reacción entre dos moléculas de un aldehído (o dos moléculas de una cetona) que conecta el carbono α de una con el carbono carbonilo de la otra.
adición cabeza-cola: la cabeza de una molécula se añade a la cola de otra.
adición conjugada: adición 1,4 a un compuesto carbonilo α,β-insaturado.
adición directa: adición 1,2 a un compuesto carbonilo insaturado en posiciones α y β (adición a un carbono carbonilo).
adición electrófila, reacción de: reacción de adición en la que la especie que se adiciona al reactivo es un electrófilo.
adición, polímero de: *véase* **polímero de adición**.
adición, reacción de: *véase* **reacción de adición**.
ADN recombinante: ADN que ha sido incorporado a una célula anfitrión.
ADN: *véase* **ácido desoxirribonucleico**.
aislados, dobles enlaces: *véase* **dobles enlaces aislados**.
alcaloide: producto natural con uno o más heteroátomos de nitrógeno que se encuentra en las hojas, cortezas o semillas de las plantas.
alcano normal (de cadena lineal): alcano en el que los carbonos forman una cadena lineal sin ramificaciones.
alcano: hidrocarburo que contiene solo enlaces simples.
alcohol primario: alcohol que tiene el grupo OH unido a un carbono primario.
alcohol secundario: alcohol que tiene el grupo OH unido a un carbono secundario.
alcohol terciario: alcohol que tiene el grupo OH unido a un carbono terciario.
alcohol: compuesto con un grupo OH en lugar de un hidrógeno de un alcano.
alcohólisis: reacción con un alcohol.

aldehído: 

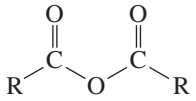
aldólica, adición: *véase* **adición aldólica**.
aldólica, condensación: *véase* **condensación aldólica**.
aldosa: polihidroxialdehído.
aleno: compuesto con dos dobles enlaces contiguos.
alifático: compuesto orgánico no aromático.
alílico, carbono: *véase* **carbono alílico**.
alílico, catión: *véase* **catión alílico**.
alilo, grupo: *véase* **grupo alilo**.
alostérico, activador: *véase* **activador alostérico**.
alostérico, inhibidor: *véase* **inhibidor alostérico**.
alqueno: hidrocarburo que contiene un doble enlace.
alquilación de Friedel-Crafts: reacción de sustitución electrófila que pone un grupo alquilo en un anillo bencénico.
alquilación, reacción de: *véase* **reacción de alquilación**.
alquilo, haluro de (halogenuro de): *véase* **haluro de alquilo (halogenuro de)**.
alquilo, sustituyente (grupo): *véase* **sustituyente alquilo**.
alquino: hidrocarburo que contiene un triple enlace.
alquino interno: alquino que no tiene el triple enlace al final de la cadena carbonada.
alquino terminal: alquino con un triple enlace al final de su cadena carbonada.
alternado, polímero: *véase* **polímero alternado**.

amida: 

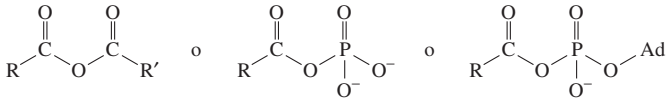
amina: compuesto con un nitrógeno en lugar de un hidrógeno de un alcano (RNH_2, R_2NH, R_3N).
amina primaria: amina con un grupo alquilo unido al nitrógeno.
amina secundaria: amina con dos grupos alquilo unidos al nitrógeno.
amina terciaria: amina con tres grupos alquilo unidos al nitrógeno.
aminación reductiva: reacción de un aldehído o cetona con amoníaco, o con una amina primaria, en presencia de un agente reductor (H_2, Pd/C).
aminas, inversión de: *véase* **inversión de aminas**.
aminoácido: ácido α-aminocarboxílico. Los aminoácidos naturales tienen configuración L.
aminoácido, cadena lateral: *véase* **cadena lateral de aminoácido**.
aminoácido C-terminal: el aminoácido terminal de un péptido (o proteína) que tiene un grupo carboxilo libre.
aminoácido esencial: aminoácido que los humanos deben incluir en su dieta porque no pueden sintetizarlo o no lo sintetizan en la cantidad adecuada.
aminoácido *N*-terminal: aminoácido terminal de un péptido (o proteína) que tiene un grupo amino libre.
aminoácido, residuo de: *véase* **residuo de aminoácido**.

aminoácidos, analizador de: *véase* **analizador de aminoácidos**.
aminoazúcares: un azúcar con un grupo NH_2 en lugar de uno de los grupos OH.
aminólisis: reacción con una amina.
anabólico, esteroide: *véase* **esteroide anabólico**.
anabolismo: reacción de los organismos vivos para sintetizar moléculas complejas a partir de moléculas sencillas.
analizador de aminoácidos: instrumento que automatiza la separación de aminoácidos por intercambio iónico.
andrógenos: hormonas sexuales masculinas.
angstrom: unidad de longitud: 100 picometros = 10^{-8} cm = 1 angstrom.
ángulo de enlace tetraédrico: ángulo de enlace (109,5°) formado por los enlaces contiguos de un carbono con hibridación sp^3.

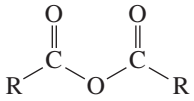
anhídrido de ácido:



anhídrido mixto: anhídrido formado por dos ácidos diferentes.



anhídrido simétrico: anhídrido **de** ácido con idénticos grupos R.



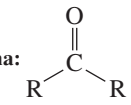
aniónica, polimerización: *véase* **polimerización aniónica**.
anomérico, carbono: *véase* **carbono anomérico**.
anómeros: dos azúcares cíclicos que solo difieren en su configuración en el carbono que es el carbono carbonilo en la forma de cadena abierta.
antibiótico: compuesto que interfiere con el crecimiento de un microorganismo.
anticodón: las tres bases en el bucle central del ARN de transferencia.
anticonfórmero: el más estable de los confórmeros alternados.
anticuerpos: compuestos que reconocen las partículas extrañas al cuerpo.
antígenos: compuestos que pueden generar una respuesta del sistema inmunológico.
antisentido, hebra (hebra molde): *véase* **hebra antisentido (hebra molde)**.
antiviral, fármaco: *véase* **fármaco antiviral**.
apantallamiento: fenómeno producido por la donación de electrones al entorno de un protón. El electrón apantalla al protón del efecto completo del campo magnético aplicado. Cuanto más apantallado está un protón más a la derecha aparece su señal en el espectro RMN.
aquiral (ópticamente inactivo): una molécula aquiral tiene una conformación idéntica a su imagen especular (son superponibles).
aramida: una poliamida aromática.
areno, óxido de: *véase* **óxido de areno**.
arilo, grupo: *véase* **grupo arilo**.
ARN: *véase* **ácido ribonucleico (ARN)**.
aromático: compuesto plano y cíclico con un anillo ininterrumpido de orbitales *p* que contiene un número impar de electrones π.
asimétrico, centro: *véase* **centro asimétrico**.
atáctico, polímero: *véase* **polímero atáctico**.
atracción electrostática: fuerza atractiva entre cargas opuestas.
axial, enlace: *véase* **enlace axial**.

banda de absorción: pico en un espectro que se produce como resultado de una absorción de energía.
base conjugada: una especie pierde un protón para formar su base conjugada.
base, pico: *véase* **pico base**.
base: (1) especie que acepta electrones. (2) una purina o una pirimidina en el ADN o ARN.
basicidad: tendencia de un compuesto a compartir sus electrones con un protón.
flexión, vibración de: *véase* **vibración de flexión**.
bencílico, carbono: *véase* **carbono bencílico**.
bencílico, catión: *véase* **catión bencílico**.
bencilo, grupo: *véase* **grupo bencilo**.
biliares, ácidos: *véase* **ácidos biliares**.
bimolecular, reacción (segundo orden): reacción cuya velocidad depende de la concentración de dos reactivos.
biodegradable, polímero: *véase* **polímero biodegradable**.
bioorgánico, compuesto: compuesto orgánico encontrado en los sistemas biológicos.
biopolímero: polímero que es sintetizado en la naturaleza.
bioquímica (química biológica): química de los sistemas biológicos.
biosíntesis: síntesis de un sistema biológico.
biotina: coenzima requerida por las enzimas que catalizan la carboxilación de un carbono contiguo a un grupo éster o cetona.
bloque, copolímero en: *véase* **copolímero en bloque**.
bote, conformación: conformación del ciclohexano que recuerda la forma de un bote o cilindro.
Brønsted, ácido de: especie que pierde un protón.
Brønsted, base de: especie que gana un protón.
buffer, disolución: *véase* **disolución amortiguadora**.
búsqueda al azar: búsqueda de un compuesto farmacológicamente activo sin ninguna información sobre la estructura química que pueda mostrar esa actividad.

cadena abierta, compuesto de: compuesto acíclico.
cadena estadística: conformación de una proteína totalmente desnaturalizada.
cadena lateral de aminoácido: sustituyente en el carbono α de un aminoácido próximo al sitio activo de la enzima; son los responsables de la especificidad de la enzima.
cadena lineal, alcano de (alcano normal): alcano en el que los carbonos forman una cadena lineal sin ramificaciones.
cadena radical, reacción en: reacción en la que se forman radicales y reaccionan por etapas repetitivas (propagación).
cadena, transferencia de: una cedana polimérica en crecimiento reacciona con una molécula XY de forma que X termina la cadena, e Y inicia una nueva cadena.
calor de hidrogenación: calor liberado ($-\Delta H°$) en una hidrogenación.
campo magnético aplicado: campo magnético externo aplicado.
campo magnético, efectivo: campo magnético que «siente» el protón, rodeado de su nube electrónica.
carbanión: compuesto que tiene un carbono cargado negativamente.
carbocatión: compuesto que tiene un carbono cargado positivamente.
carbocatión primario: carbocatión con una carga positiva sobre un carbono primario.
carbocatión secundario: carbocatión con una carga positiva sobre un carbono secundario.
carbocatión terciario: carbocatión con una carga positiva sobre un carbono terciario.
carbocatión, trasposición de: trasposición de un carbocatión a un carbocatión más estable.
carbonilo, carbono: *véase* **carbono carbonilo**.
carbonilo, compuesto: *véase* **compuesto carbonilo**.
carbonilo, grupo: *véase* **grupo carbonilo**.
carbonilo, oxígeno: *véase* **oxígeno carbonilo**.
carbono ácido: compuesto que tiene un carbono unido a un hidrógeno relativamente ácido.
carbono alílico: carbono sp^3 contiguo a un carbono vinílico.
carbono anomérico: el carbono de un azúcar cíclico que es el carbono carbonilo en la forma de cadena abierta.
carbono bencílico: carbono con hibridación sp^3, unido a un anillo bencénico.
carbono carbonilo: carbono de un grupo carbonilo.
carbono primario: carbono unido a solo un carbono.
carbono secundario: carbono unido a otros dos carbonos.
carbono terciario: carbono unido a otros tres carbonos.
carbono tetraédrico: carbono con hibridación sp^3; carbono que forma enlaces covalentes usando los cuatro orbitales híbridos sp^3.
carbono trigonal plano: carbono con hibridación sp^2.
carbono vinílico: carbono en un doble enlace carbono-carbono.
carbono α: carbono unido a un grupo saliente o contiguo a un carbono carbonilo.
carbono β: carbono contiguo a un carbono α.
carboxílico, ácido: *véase* **ácido carboxílico**.
carboxilo, oxígeno: *véase* **oxígeno carboxilo**.
carga formal: número de electrones de valencia − [número de electrones no enlazantes + ½ el número de electrones de enlace].
cargas separadas: una carga positiva y una negativa que pueden ser neutralizadas por el movimiento de los electrones.
carotenoide: tipo de compuestos (tetraterpeno) responsables del color rojo y naranja de las frutas, los vegetales y de las hojas en otoño.

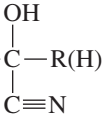
catabolismo: reacciones de los organismos vivos en las que moléculas complejas se rompen en moléculas simples y energía.
catálisis electrófila: catálisis en la que la especie que facilita la reacción es un electrófilo.
catálisis electrostática: estabilización de una carga por una carga opuesta.
catálisis nucleófila (**catálisis covalente**): catálisis que tiene lugar como resultado de la formación de un enlace entre un nucleófilo y un reactivo.
catalítica, hidrogenación: *véase* **hidrogenación catalítica**.
catalizador ácido: catalizador que aumenta la velocidad de una reacción donando un protón.
catalizador básico: catalizador que aumenta la velocidad de una reacción aceptando un protón.
catalizador electrostático: *véase* **catálisis electrostática**.
catalizador nucleófilo: catalizador que incrementa la velocidad de reacción actuando como un nucleófilo.
catalizador: especie que aumenta la velocidad de una reacción sin consumirse en la reacción. Como no cambia la constante de equilibrio de la reacción, la cantidad de producto formado no se altera.
catión alílico: especie con carga positiva sobre un carbono alílico.
catión bencílico: compuesto con una carga positiva sobre un carbono bencílico.
catión vinílico: compuesto con una carga positiva sobre un carbono vinílico.
catiónica, polimerización: *véase* **polimerización catiónica**.
cefalinas: fosfoacilglicerol en el que el segundo grupo OH del fosfato ha formado un éster con etanolamina.
centro asimétrico: un átomo unido a cuatro átomos o grupos diferentes.
centro estereogénico (estereocentro): átomo en el que el intercambio de dos sustituyentes produce un estereoisómero.
centro quiral: átomo tetraédrico unido a cuatro grupos diferentes.
cera: éster formado a partir de un ácido carboxílico de cadena larga y un alcohol de cadena larga.
cerebrósido: esfingolípidos en el que el grupo terminal OH de la esfingosina se une a un residuo de azúcar.
cetoéster β: un éster con un segundo grupo carbonilo en posición β.

cetona:



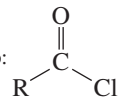
cetosa: una polihidroxicetona.

cianhidrina (cianohidrina):



ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs): serie de reacciones que convierten el grupo acetilo del acetil-CoA en dos moléculas de CO_2.
cicloalcano: alcano con su cadena carbonada dispuesta como un anillo cerrado.
ciencia de los materiales: la ciencia de crear nuevos materiales para remplazar materiales conocidos como metal, vidrio, madera, cartón y papel.
cinética: parte de la química que estudia las velocidades de las reacciones químicas.
***cis-trans*, isómeros:** isómeros geométricos.
cis*, fundido:** *véase* **fundido *cis.
cis*, isómero:** *véase* **isómero *cis.
Claisen, condensación de: *véase* **condensación de Claisen**.

cloruro de acilo:



código genético: aminoácido específico de cada secuencia de tres bases del ARNm.
codón: secuencia de tres bases en el ARNm que especifica el aminoácido que debe incorporarse a una proteína.
codón de terminación: codón con el que termina la síntesis de la proteína.
coenzima: cofactor que es una molécula orgánica.
coenzima A: tiol que usan los organismos biológicos para formar tioésteres.
coenzima B_{12}: la coenzima que requieren las enzimas que catalizan ciertas reacciones de trasposición.
coenzimas nucleótido piridina: coenzimas que contienen piridina y catalizan reacciones de oxidación y de reducción.
colesterol: esteroide precursor de todos los demás esteroides animales.
compuesto carbonilo: compuesto que contiene un grupo carbonilo.
compuesto orgánico: compuesto que contiene carbono.
compuesto organometálico: compuesto que contiene un enlace carbono-metal.
condensación aldólica: adición aldólica seguida de eliminación de agua.
condensación de Claisen: reacción entre dos moléculas de un éster que conecta el carbono α de uno con el carbono carbonilo del otro y se elimina un ion alcóxido.
condensación de Claisen cruzada: una condensación de Claisen en la que se utilizan dos ésteres diferentes.
condensación, polímero de: *véase* **polímero de condensación**.
configuración: estructura tridimensional de un determinado átomo en un compuesto. La configuración se designa como *R* o *S*.
configuración electrónica en el estado fundamental: descripción de los orbitales ocupados de un átomo o molécula cuando todos los electrones del átomo están en su orbital de más baja energía.
configuración *R*: una vez asignadas las prioridades de los cuatro grupos unidos al centro asimétrico, si el grupo de menor prioridad se coloca sobre el eje vertical en una proyección de Fisher (o si se coloca en el punto más alejado del observador en una fórmula en perspectiva), una flecha dibujada desde el grupo con prioridad más alta hasta el grupo con la siguiente prioridad, irá en el sentido de las agujas del reloj.
configuración relativa: configuración de un compuesto con respecto a la configuración de otro compuesto.
configuración S: una vez asignadas las prioridades de los cuatro grupos unidos al centro asimétrico, si el grupo de menor prioridad se coloca sobre el eje vertical en una proyección de Fisher (o si se coloca en el punto más alejado del observador en una fórmula en perspectiva), una flecha dibujada desde el grupo con prioridad más alta hasta el grupo con la siguiente prioridad, irá en el sentido contrario a las agujas del reloj.
conformación: la forma tridimensional de una molécula en un instante dado, que puede cambiar como resultado de rotaciones alrededor de enlaces σ.
conformación alternada: conformación en la que los enlaces de un carbono caen en la bisectriz de los enlaces del carbono contiguo, cuando se ven desde la dirección del enlace carbono-carbono.
conformación bote torcido: una conformación del ciclohexano.
conformación bucle: *véase* **conformación hélice**.
conformación *E*: conformación de un ácido carboxílico o derivado, en la que el oxígeno carbonilo y el sustituyente unido al oxígeno o nitrógeno carboxilo están en lados opuestos del enlace simple.
conformación eclipsada: conformación en la que los enlaces de carbonos contiguos están alineados cuando se ve la molécula a lo largo de un enlace carbono-carbono.
conformación hélice: la parte de una proteína muy ordenada pero que ni en hélice α, ni en hoja plegada β.
confórmeros: diferentes conformaciones de una molécula.
confórmero gauche: confórmero alternado en el que los sustituyentes más grandes están en posición gauche.
constante de disociación ácida: medida del grado de disociación de un ácido en disolución.
constante de equilibrio: relación de productos y reactivos en el equilibrio, o relación de las constantes de velocidad de las reacciones inversa y directa.
constante de velocidad: medida de la facilidad o dificultad para alcanzar el estado de transición de una reacción (pasar por encima de la barrera de energía).
control cinético: cuando una reacción está controlada cinéticamente, las cantidades relativas de productos dependen de las velocidades a las que se forman.
control termodinámico: cuando una reacción está controlada termodinámicamente, las cantidades relativas de sus productos dependen de sus estabilidades.
copolímero: polímero formado por dos o más monómeros diferentes.
copolímero al azar: copolímero con sus monómeros distribuidos al azar.
copolímero de injerto: copolímero que tiene ramificaciones de un polímero formado por un monómero en el esqueleto de otro polímero formado por otro monómero.
copolímero en bloque: copolímero en el que hay regiones (bloques) de cada tipo de monómero.
craquing térmico: utilización de calor para romper una molécula.
cromatografía: técnica de separación en la que la mezcla a separar se disuelve en un disolvente, y la disolución se pasa a través de una columna con un relleno adsorbente de fase estacionaria.
cromatografía de intercambio iónico: técnica que utiliza una columna con una resina insoluble de relleno, para separar compuestos según sus cargas y polaridades.

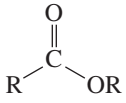
cromatografía en capa fina: técnica para separar compuestos según su polaridad.
cuadruplete: señal RMN que se separa en cuatro picos.

desacoplamiento de espín: el átomo que produce una señal RMN desacoplada con el resto de la molécula.
desaminación: pérdida de amoníaco.
descarboxilación: pérdida de dióxido de carbono.
deshidrohalogenación: eliminación de un protón y un ion haluro.
deshidratación: pérdida de agua.
deshidrogenasa: enzima que realiza una reacción de oxidación, eliminando un hidrógeno del sustrato.
desnaturalización: destrucción de la estructura terciaria altamente ordenada de una proteína.
desoxiazúcar: azúcar en el que uno de los grupos OH se remplaza por un H.
desoxigenación: eliminación de un oxígeno de un reactivo.
desoxirribonucleico, ácido (ADN): *véase* **ácido desoxirribonucleico (ADN)**.
desoxirribonucleótido: nucleótido en el que el componente azúcar es D-2′-desoxirribosa.
desplazamiento 1-2 del metilo: movimiento de un grupo metilo con sus electrones enlazantes de un carbono a su contiguo.
desplazamiento 1,2 del hidruro: movimiento de un ion hidruro de un carbono a su contiguo.
desplazamiento químico: localización de una señal en un espectro RMN. Se mide respecto a un compuesto de referencia a campos bajos. Normalmente, TMS.
desproporción: transferencia de un átomo de hidrógeno de un radical a otro radical, formando un alcano y un alqueno.
detergente: una sal de un ácido sulfónico.
dextrogiro: enantiómero que hace rotar el plano de polarización de la luz en el sentido de las agujas del reloj.
diagrama de desdoblamiento: diagrama que describe el desdoblamiento de una serie de protones.
diasterómero: estereoisómero configuracional que no es un enantiómero.
β-dicetona: una cetona con un segundo grupo carbonilo en posición β.
Diels-Alder, reacción de: *véase* **reacción de Diels-Alder**.
dieno: hidrocarburo con dos dobles enlaces.
dienófilo: alqueno que reacciona con un dieno en una reacción de Diels-Alder.
dímero: molécula formada juntando dos moléculas idénticas.
dinucleótido: dos nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster.
dinucleótido de adenina y flavina: *véase* **FAD**.
dinucleótido de adenina y nicotinamida: *véase* **NAD^+**.
dipéptido: dos aminoácidos unidos por un enlace amida.
dipolo inducido-dipolo inducido, interacción: *véase* **interacción dipolo inducido-dipolo inducido**.
dipolo-dipolo, interacción: *véase* **interacción dipolo-dipolo**.
disacárido: compuesto que consta de dos moléculas de azúcar unidas.
disociación, energía de: *véase* **energía de disociación**.
disolución amortiguadora: disolución de un ácido débil y su base conjugada.
disulfuro, puente de: *véase* **puente de disulfuro**.
doble capa lípida: dos capas de fosfoacilgliceroles ordenadas de forma que las cabezas polares queden en la parte externa, y sus cadenas de ácidos grasos no polares en el interior.
doble enlace: enlace σ y enlace π entre dos átomos.
dobles enlaces conjugados: dobles enlaces separados por un enlace simple.
dobles enlaces aislados: dobles enlaces separados por más de un simple enlace.
doblete: señal RMN desdoblada en dos picos.
doblete de dobletes: señal RMN desdoblada en cuatro picos de aproximadamente la misma altura. Se produce por el desdoblamiento de una señal en un doblete por un hidrógeno y en otro doblete por otro hidrógeno (no equivalente).
donación de electrones por resonancia: donación de electrones a través del orbital *p* que solapa con los enlaces π vecinos.
donación inductiva de electrones: donación de electrones a través de enlaces σ.
dopado: añadir o eliminar electrones de un polímero con dobles enlaces conjugados.
droga: *véase* **fármaco**.

ecuación de ondas: ecuación que describe el comportamiento de cada electrón en un átomo o molécula.
Edman, reactivo de: *véase* **reactivo de Edman**.
efecto estérico: efecto debido al volumen que cada grupo ocupa en el espacio.
electrófilo: átomo o molécula deficiente en electrones.
electroforesis: técnica de separación de aminoácidos según sus valores de pI.
electrón de valencia: electrón en una capa incompleta.
electronegatividad: tendencia de un átomo a atraer electrones.
electrones deslocalizados: electrones que están compartidos por más de dos átomos.
electrones localizados: electrones restringidos a una localización.
electrones no enlazantes (pares de electrones solitarios): electrones de valencia no usados en el enlace.
electrones solitarios, par de (electrones no enlazantes): electrones de valencia no usados en el enlace.
elemento electronegativo: elemento que adquiere fácilmente un electrón.
eliminación, reacción de: reacción en la que se eliminan átomos (o moléculas) de un reactivo.
enantiómeros: moléculas no superponibles con su imagen especular.
encefalinas: pentapéptidos sintetizados por el cuerpo para controlar el dolor.
endergónica, reacción: una reacción con $\Delta G°$ positiva.
endopeptidasa: enzima que hidroliza un enlace peptídico que no está al final de la cadena peptídica.
endotérmica, reacción: una reacción con $\Delta H°$ positiva.
energía de deslocalización (energía de resonancia): estabilidad extra que consigue un compuesto como resultado de tener electrones deslocalizados.
energía de disociación: energía requerida para romper un enlace o energía liberada cuando se forma un enlace.
energía de resonancia (deslocalización de electrones): estabilidad extra asociada a un compuesto como resultado de la deslocalización de electrones.
energía Gibbs de activación ($\Delta G^{\ddagger}$): la verdadera barrera de energía de la reacción.
energía Gibbs estándar, variación de ($\Delta G°$): diferencia entre la energía Gibbs de los productos y la energía Gibbs de los reactivos en equilibrio, en condiciones estándar (1 M, 1 bar).
enlace axial: enlace de la conformación silla del ciclohexano que es perpendicular al plano definido por la silla (enlace de arriba a bajo).
enlace covalente no polar: enlace formado entre dos átomos que comparten los electrones de enlace por igual.
enlace covalente polar: enlace covalente entre átomos de diferentes electronegatividades.
enlace covalente: enlace creado como resultado de compartir electrones.
enlace de alta energía: enlace que libera gran cantidad de energía cuando se rompe.
enlace de hidrógeno: atracción dipolo-dipolo anormalmente fuerte (5 kcal/mol) entre un hidrógeno unido a O, N o F, y los electrones no enlazantes de un O, N o F de otra molécula.
enlace ecuatorial: enlace de un conformero silla del ciclohexano que sale del anillo casi en el mismo plano de la silla.
enlace fosfoanhídrido: enlace entre dos moléculas de ácido fosfórico.
enlace glicosídico: enlace entre el carbono anomérico y el alcohol en un glicósido.
enlace iónico: enlace formado por la atracción entre dos iones de carga opuesta.
enlace peptídico: enlace amida que une los aminoácidos de un péptido o proteína.
enlace sigma (σ): enlace en el que la distribución de electrones presenta simetría cilíndrica.
enlace simple: enlace σ.
enlace π: enlace formado como consecuencia del solapamiento lateral de orbitales *p*.
enolización: interconversión ceto-enólica.
entalpía: calor desprendido ($-\Delta H°$) o absorbido ($+\Delta H°$) durante una reacción.
entrecruzamiento: conexión entre cadenas de polímeros por formación de enlaces intermoleculares.
entropía: una medida de los grados de libertad de un sistema.
enzima reguladora: enzima que puede ser activada y desactivada.
enzima: proteína que es catalizador.
epimerización: cambio de configuración de un centro asimétrico al quitarle un protón y reprotonar la molécula en el mismo sitio.
epímeros: monosacáridos que difieren en la configuración en solo un carbono.
epoxidación: formación de un epóxido.
epóxido: un éter en el que el oxígeno se incorpora formando un anillo de tres átomos.
escaner MRI: espectrómetro RMN usado en medicina para RMN de todo el cuerpo.

escualeno: triterpeno precursor de moléculas esteroides.
esfingolípido: lípido que contiene esfingosina.
esfingomielina: un esfingolípido en el que el grupo terminal OH de la esfingosina está unido a una fosfocolina o fosfoetanolamina.
espectro de masas: representación de la abundancia relativa de los fragmentos cargados positivamente que se producen en el espectrómetro de masas, frente a los valores de m/z.
espectro infrarrojo (IR): representación del porcentaje de trasmisión frente al número de ondas (o longitud de onda), de la radiación infrarroja.
espectro RMN de ^{13}C con acoplamiento de espín: un espectro RMN de ^{13}C en el que cada señal de un carbono se desdobla según los hidrógenos unidos a ese carbono.
espectrometría de masas: permite conocer la masa molecular, la fórmula molecular y determinados datos estructurales del compuesto.
espectroscopia: estudio de las interacciones entre la materia y la radiación electromagnética.
espectroscopia RMN: absorción de radiación electromagnética para determinar la estructuras de un compuesto orgánico. En el caso de espectroscopia RMN se determina el esqueleto carbono-hidrógeno.
espectroscopia UV/Vis: absorción de radiación electromagnética en las regiones visible y ultravioleta del espectro, que se usa para obtener información sobre sistemas conjugados.
esqueleto de carbono: muestra los enlaces carbono-carbono como líneas, y no muestra los enlaces carbono-hidrógeno.
estabilidad cinética: reactividad química, indicada por $\Delta G^{\ddagger}$. Si $\Delta G^{\ddagger}$ es grande, el compuesto es cinéticamente estable (no muy reactivo). Si $\Delta G^{\ddagger}$ es pequeño, el compuesto es cinéticamente inestable (muy reactivo).
estabilidad termodinámica: indicada por $\Delta G°$. Si $\Delta G°$ es negativa, los productos son más estables que los reactivos. Si $\Delta G°$ es positiva, los reactivos son más estables que los productos.
estado de espín α: los núcleos en este estado tienen sus momentos magnéticos orientados en la misma dirección que el campo magnético aplicado.
estado de espín β: los núcleos en este estado tienen sus momentos magnéticos orientados en dirección opuesta al campo magnético aplicado.
estado de transición: el máximo de la curva en el perfil de reacción. En el estado de transición, los enlaces del reactivo que deben romperse, estarán ya medio rotos, y los enlaces del producto que deben formarse estarán medio formados.

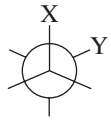
éster:



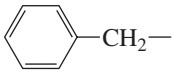
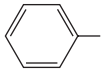
estereoisómeros: isómeros que difieren en la ordenación de sus átomos en el espacio.
estereoquímica: rama de la química que trata de la estructura tridimensional de las moléculas.
esteriodes adrenocorticales: glucocorticoides y mineralcorticoides.
esteroide anabólico: esteroide que facilita el desarrollo del músculo.
esteroide: clase de compuestos que contiene un anillo esteroide.
estrógenos: (estrona y estradiol) hormonas sexuales femeninas.
estructura cuaternaria: descripción de la forma en que está ordenada una determinada cadena polipeptídica de una proteína respecto a las demás.
estructura de cuñas y barras: método de representar la ordenación espacial de los grupos. Las cuñas se usan para representar enlaces que apuntan fuera del plano del papel, hacia el lector (cuña negrita) o alejándose del lector (cuña discontinua).
estructura primaria (de un ácido nucleico): secuencia de las bases en un ácido nucleico.
estructura primaria (de una proteína): secuencia de los aminoácidos en una proteína.
estructura secundaria de una proteína: descripción de la conformación del esqueleto de una proteína.
estructura secundaria del ADN: la doble hélice, secuencia de las bases en un ácido nucleíco.
estructura terciaria: descripción de la ordenación tridimensional de todos los átomos de una proteína.
estructuras de resonancia: estructura con electrones localizados que se aproximan a la estructura de un compuesto con electrones deslocalizados.
etapa de terminación: etapa en la que se combinan dos radicales para producir una molécula en la que todos los electrones están emparejados.
éter asimétrico: éter con dos sustituyentes diferentes unidos a un oxígeno.
éter simétrico: éter con dos sustituyentes idénticos unidos al oxígeno.
éter: compuesto que contiene un oxígeno unido a dos carbonos (ROR).
exergónica, reacción: una reacción con $\Delta G°$ negativa.
exopeptidasa: enzima que hidroliza un enlace peptídico al final de la cadena peptídica.

FAD: coenzima necesaria en ciertas reacciones de oxidación. Cuando se oxida de nuevo a FAD se reduce a $FADH_2$, que forma 1,5 moléculas de ATP en fosforilación oxidativa.
fármaco: compuesto que reacciona con una molécula biológica, desencadenando un efecto fisiológico.
fármaco antiviral: fármaco que interfiere en la síntesis del ADN o del ARN para prevenir que un virus se produzca.
feromona: compuesto secretado por un animal que estimula una respuesta fisiológica o de comportamiento en otro miembro de su especie.
Fisher, proyección de: *véase* **proyección de Fisher**.
fórmula en perspectiva: método de representación de la ordenación espacial de los grupos unidos a un centro asimétrico. Dos enlaces se dibujan en el plano del papel, se usa una cuña negrita para representar el enlace que se proyecta fuera del plano del papel hacia el lector, y se usa una cuña discontinua para representar el enlace que se proyecta hacia atrás del plano del papel alejándose del lector.
fosfatasa: enzima que elimina un grupo fosfato de su sustrato.
fosfato de acilo: derivado de ácido carboxílico con un grupo saliente fosfato.
fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida: *véase* **$NADP^+$**.
fosfato de piridoxal: coenzima requerida por las enzimas que catalizan ciertas transformaciones de aminoácidos.
fosfoacilglicerol (fosfoglicérido): compuesto formado cuando dos grupos OH de la glicerina forman ésteres con ácidos grasos y el grupo OH terminal forma un éster fosfato.
fosfolípido: lípido que contiene un grupo fosfato.
fosforilación oxidativa: serie de reacciones que convierten una molécula de NADH y una molécula de $FADH_2$ en 2,5 y 1,5 moléculas de ATP, respectivamente.
fotosíntesis: síntesis de glucosa y O_2 a partir de CO_2 y H_2O.
fragmento de restricción: fragmento que se forma cuando el ADN es cortado por la restricción endonucleasa.
frecuencia de una tensión: frecuencia a la que ocurre una vibración de tensión.
frecuencia operativa: frecuencia a la que opera el espectrómetro RMN.
frecuencia: velocidad de una onda dividida por su longitud (en unidades de ciclos/s).
Friedel-Crafts, acilación de: *véase* **acilación de Friedel-Crafts**.
Friedel-Crafts, alquilación de: *véase* **alquilación de Friedel-Crafts**.
fuerzas de Van der Waals (fuerzas de London): interacciones dipolo inducido-dipolo inducido.
fundido *cis*: dos anillos ciclohexano fundidos de tal manera que si el segundo anillo se considera como dos sutituyentes del primer anillo, un sustituyente estaría en posición axial y el otro en posición ecuatorial.
fundidos *trans*: dos anillos ciclohexano fundidos juntos de tal modo que el segundo anillo pueda considerarse como dos sustituyentes del primer anillo; ambos sutituyentes estarían en posiciones ecuatoriales.
furanosa: azúcar con un anillo de cinco átomos.
furanósido: glicósido con un anillo de cinco átomos.

gauche: en esta proyección de Newman, X e Y están en posición gauche:



gen: segmento de ADN.
genoma humano: ADN total de una célula humana.
glicoproteína: proteína covalentemente unida a un polisacárido.
glicósido: acetal de un azúcar.
glucólisis (ciclo glicótico): serie de reacciones que convierten la D-glucosa en dos moléculas de piruvirato.
gluconeogénesis: síntesis de D-glucosa a partir de piruvirato.
GMO: *véase* OGM.
grasa: triéster de glicerina que es sólido a temperatura ambiente.
Grignard, reactivo de: compuesto que resulta cuando se inserta magnesio entre el carbono y el halógeno de un halogenuro de alquilo (RMgBr, RMgCl).
grupo acilo: grupo carbonilo unido a un grupo alquilo o a un grupo arilo.
grupo alilo: $CH_2{=}CHCH_2{-}$.

grupo alquilo: formado al eliminar un hidrógeno de un alcano.
grupo arilo: un grupo bencénico o bencénico sustituido.
grupo bencilo: 
grupo carbonilo: carbono unido a un oxígeno mediante un doble enlace. COOH.
grupo fenilo:  C_6H_5—
grupo funcional: centro de reactividad en una molécula.
grupo metileno: un grupo CH_2.
grupo protector: reactivo que protege un grupo funcional de una operación sintética, que de otra forma no sobreviviría.
grupo saliente: grupo que es desplazado en una reacción de sustitución nucleófila.
grupo vinilo: $CH_2{=}CH$—.

halogenación: reacción con halógeno (Br_2 o Cl_2).
halogenuro de alquilo: *véase* **haluro de alquilo**.
haluro (halogenuro) de alquilo primario: haluro de alquilo en el que el halógeno está unido a un carbono primario.
haluro (halogenuro) de alquilo secundario: haluro de alquilo en el que el halógeno está unido a un carbono secundario.
haluro (halogenuro) de alquilo terciario: haluro de alquilo en el que el halógeno está unido a un carbono terciario.
haluro de alquilo (halogenuro de alquilo): compuesto con un halógeno en el lugar de un hidrógeno de un alcano.
Haworth, proyección de: forma de revelar la estructura de un azúcar. Los anillos de cinco o seis átomos se representan como si fueran planos.
hebra antisentido (hebra molde): la hebra del ADN que es leida durante la transcripción.
hebra de información (hebra homosentido): hebra del ADN que no se lee durante la transcripción; tiene la misma secuencia de bases que la hebra sintetizada del ARNm (con una diferencia: U, T).
hebra homosentido (hebra de información): hebra del ADN que no se lee durante la transcripción; tiene la misma secuencia de bases que la hebra sintetizada del ARNm (con una diferencia: U, T).
hebra molde: hebra del ADN que se lee durante la transcripción.
hélice alfa: esqueleto de un polipéptido enroscado en forma de hélice con enlaces de hidrógeno dentro de la misma.
hemiacetal: o
hendirura mayor: *véase* surco mayor.
hendidura menor: *véase* surco menor.
heptosa: monosacárido con siete carbonos.
hexosa: monosacárido con seis carbonos.
hibridación orbital: mezcla de orbitales.
híbrido de resonancia: estructura real de un compuesto con electrones deslocalizados, que se representa por dos o más estructuras con electrones localizados.
hidratación: adición de agua a un compuesto.
hidratado, compuesto: se ha añadido agua al compuesto.
hidrato de carbono complejo: un hidrato de carbono que contiene dos o más moléculas de azúcar unidas.
hidrato de carbono simple (monosacárido): molécula de azúcar simple.
hidrato de carbono: un azúcar o un sacárido. Los hidratos de carbono naturales tienen configuración D.
hidrocarburo no saturado: hidrocarburo que contiene uno o más dobles o triples enlaces.
hidrocarburo principal: la cadena carbonada más larga en una molécula.
hidrocarburo saturado: hidrocarburo completamente saturado con hidrógeno (es decir, no tiene dobles ni triples enlaces).
hidrocarburo: compuesto que contiene solo carbono e hidrógeno.
hidrófobas, interacciones: interacciones entre grupos no polares. Estas interacciones aumentan la estabilidad disminuyendo la cantidad de agua estructurada (aumento de entropía).
hidrogenación catalítica: adición de hidrógeno a un doble o triple enlace con ayuda de un catalizador metálico.
hidrogenación: adición de hidrógeno.
hidrógeno metino: hidrógeno terciario.
hidrógeno primario: hidrógeno unido a un carbono primario.
hidrógeno secundario: hidrógeno unido a un carbono secundario.
hidrógeno terciario: hidrógeno unido a un carbono terciario.
hidrógeno α: normalmente, un hidrógeno unido al carbono contiguo a un carbono carbonilo.
hidrógeno, ion (protón): hidrógeno cargado positivamente.
hidrólisis parcial: técnica que hidroliza solamente algunos de los enlaces péptidos de un polipéptido.
hidrólisis: reacción con agua.
hidruro, ion: un hidrógeno cargado negativamente.
hiperconjugación: deslocalización de electrones por solapamiento de enlaces σ carbono-hidrógeno o carbono-carbono con un orbital p vacío.
hoja plegada β: esqueleto de un polipéptido que se extiende en una estructura en zigzag con enlaces de hidrógeno entre las cadenas vecinas.
homopolímero: polímero que contiene solo un tipo de monómero.
hormona: compuesto orgánico sintetizado en una glándula y liberado al torrente sanguíneo hasta su objetivo (un tejido).

imágenes por resonancia magnética (MRI): RMN en medicina. Las diferentes formas en que el agua se une a los distintos tejidos producen una señal diferente para cada órgano, así como para los tejidos sanos o enfermos.
imina (base de Schiff): $R_2C{=}NR$.
impedimento estérico: se refiere a los grupos voluminosos que hacen difícil a los reactivos acercarse unos a otros, en el sitio de reacción.
inducción de electrones por resonancia: inducción de electrones hacia el orbital p que solapa con los enlaces π vecinos.
inductivo, efecto: atracción de electrones hacia un enlace σ.
infrarroja, espectroscopia: utilización de la radiación infrarroja para obtener información de los grupos funcionales de un compuesto.
infrarroja, radiación: radiación electromágnetica que se percibe como calor.
infrarrojo, espectro: *véase* **espectro infrarrojo**.
ingeniería genética: inserción de un segmento de ADN en el ADN de una célula replicante.
inhibidor alostérico: compuesto que inactiva una enzima cuando se une a un sitio de la enzima que no es su sitio activo.
inhibidor basado en el mecanismo (inhibidor suicida): compuesto que inactiva una enzima siguiendo parte de su mecanismo catalítico normal.
inhibidor competitivo: compuesto que inhibe una enzima compitiendo con el sustrato por el sitio activo de la enzima.
inhibidor radical: compuesto que atrapa radicales.
inhibidor retro: compuesto que inhibe una etapa al principio de su biosíntesis.
inhibidor suicida (inhibidor basado en el mecanismo): compuesto que inactiva una enzima siguiendo parte de su mecanismo catalítico normal.
iniciación, etapa de: etapa en la que se crean radicales o etapa en la que se crean los radicales para la primera propagación.
iniciador radical: compuesto que crea radicales.
interacción diaxial 1,3: interacción entre un sustituyente axial y los otros dos sustituyentes axiales del mismo lado del anillo de ciclohexano.
interacción dipolo inducido-dipolo inducido: interacción entre un dipolo temporal de una molécula y el dipolo temporal que induce en otra molécula.
interacción dipolo-dipolo: interacción entre el dipolo de una molécula y el dipolo de otra.
interacción gauche: interacción entre dos átomos o grupos que están en posición gauche.
interacción ion-dipolo: interacción entre un ion y el dipolo de una molécula.
interacción no covalente: interacción entre átomos (o moléculas) que es más débil que un enlace covalente.
interacciones de apilamiento: interacciones de Van der Waals los dipolos inducidos mutuamente por los pares de bases contiguas del ADN.
intercambiadora de cationes, resina: resina cargada negativamente que se usa para el intercambio de iones en cromatografía.
intercambiadora de iones, resina: resina cargada positivamente que se usa para el intercambio de iones en cromatografía.
intercambio iónico, cromatografía de: *véase* **cromatografía de intercambio iónico**.
interconversión ceto-enólica: interconversión de tautómeros ceto y enólicos.
interconversión silla-silla (volteo del anillo): conversión de un confórmero silla del ciclohexano en otro confórmero silla. Los enlaces que eran axiales se convierten en ecuatoriales y viceversa.

intermedio: especie formada durante una reacción y que no es el producto final de la misma.
intermedio acil-enzima: intermedio que se forma cuando se acetila un residuo de aminoácido de una enzima.
intermedio tetraédrico: intermedio formado durante una reacción de sustitución acílica nucleófila.
inversión de aminas: configuración de un nitrógeno con hibridación sp^3 y con un par de electrones no enlazantes que rápidamente se giran hacia fuera y la pirámide se invierte.
inversión de configuración: cambio de la configuración de un carbono, como un paraguas en una tormenta, de forma que el producto resultante tiene la configuración opuesta a la del reactivo.
ion molecular (ion padre): pico del espectro de masas con el valor más alto de *m*/*z*.
ion padre (ion molecular): pico en un espectro de masas con el mayor valor de *m*/*z*.
ion-dipolo, interacción: *véase* **interacción ion-dipolo**.
iónico, enlace: *véase* **enlace iónico**.
isómero *cis*: el isómero con los hidrógenos del mismo lado del doble enlace o estructura cíclica.
isómero *E*: isómero con los grupos de más alta prioridad en lados opuestos del doble enlace.
isómero *trans*: isómero con los hidrógenos en lados opuestos del doble enlace o estructura cíclica; el isómero con sustituyentes en lados opuestos del doble enlace.
isómero *Z*: isómero con los grupos de más alta prioridad del mismo lado del doble enlace.
isómeros: compuestos no idénticos que tienen la misma fórmula molecular.
isómeros configuracionales: estereoisómeros que no se interconvierten uno en otro a no ser que se rompa un enlace covalente. Los isómeros cis-trans y los isómeros ópticos son isómeros configuracionales.
isómeros constitucionales (isómeros estructurales): moléculas que tienen la misma fórmula molecular pero diferente manera de conectar sus átomos.
isómeros geométricos: isómeros *cis-trans* (*E*, *Z*).
isómeros ópticos: esteroisómeros que contienen centros quirales.
isopreno, regla del: regla que regula las uniones cabeza-cola de las unidades de isopreno.
isotáctico, polímero: *véase* **polímero isotáctico**.
isótopos: átomos con el mismo número de protones pero diferente número de neutrones.

jabón: sal sódica o potásica de un ácido graso.

Kekulé, estructuras: modelo que representa los enlaces entre átomos como líneas.
kinasa: enzima que pone un grupo fosfato sobre su sustrato.
Krebs, ciclo de: *véase* **ciclo del ácido cítrico**.

lambda (λ_{max}) : longitud de onda a la que hay máxima absorbancia UV/Vis.
Le Châtelier, principio de: establece que si se perturba un equilibrio, los componentes del equilibrio se ajustan de forma que la perturbación sea contrarestada.
lecitina: fosfoacilglicerol en el que el segundo grupo OH del fosfato ha formado un éster con la colina.
levógiro: enantiómero que hace rotar el plano de polarización de la luz en el sentido contrario a las agujas del reloj.
Lewis, estructura de: modelo que representa los enlaces entre átomos como líneas y los electrones de valencia como puntos.
líder, **compuesto**: prototipo en la búsqueda de otros compuestos biológicamente activos.
lípido: compuesto insoluble en agua que se encuentra en los seres vivos.
lipoato: coenzima necesaria en ciertas reacciones de oxidación.
longitud de enlace: distancia internuclear entre dos átomos en el mínimo de energía (máxima estabilidad).
longitud de onda: distancia desde un punto de una onda al correspondiente punto en la onda siguiente (habitualmente en μm o nm).
luz polarizada: luz que oscila solamente en un plano.
luz ultravioleta: radiación electromagnética con longitudes de onda entre 180 y 400 nm.
luz visible: radiación electromagnética con longitudes de onda entre 400 y 780 nm.

marca registrada: nombre, símbolo o imagen comercial patentados.
masa atómica: masa promedio de un átomo en un elemento natural.
masa nominal: masa redondeada al número entero más próximo.
mecanismo de una reacción: descripción de un proceso, etapa por etapa, por el que los reactivos se convierten en productos.
membrana: material que rodea una célula con objeto de aislar su contenido.
mercaptano (tiol): análogo sulfurado de un alcohol (RSH).
mesocompuesto: compuesto que contiene centros asimétricos y un plano de simetria.
metabolismo: reacciones que realizan los organismos vivos para obtener energía y para sintetizar los compuestos que necesitan.
metabolismo basal, velocidad de: número de calorías que quemaría una persona si estuviese tumbada en la cama todo el día.
mezcla racémica: mezcla de cantidades iguales de un par de enantiómeros.
micela: agregado de moléculas de forma esférica con una larga cola hidrófoba y una cabeza polar, ordenadas de forma que las cabezas polares queden en el exterior de la esfera.
modelo del ajuste inducido: modelo que describe la especifidad de una enzima por su sustrato: la forma del sitio activo no es completamente complementaria de la forma del sustrato hasta después que la enzima se pliegue sobre el sustrato.
modelo llave-cerradura: modelo que describe la especificidad de una enzima por su sustrato: el sustrato se adapta a la enzima como una llave a su cerradura.
molécula bifuncional: molécula con dos grupos funcionales.
molécula objetivo: producto final deseado en una síntesis.
momento dipolar (μ): medida de la separación de cargas en un enlace o en una molécula.
monómero: unidad repetida en un polímero.
monosacárido (hidrato de carbono simple): una molécula de azúcar simple.
monoterpeno: terpeno de 10 carbonos.
multiplete: señal de RMN desdoblada en más de siete picos.
multiplicidad: número de picos en una señal de RMN.
mutarrotación: cambio lento en la rotación óptica hasta un valor de equilibrio.
mutasa: una enzima que transfiere un grupo de una posición a otra.

***N* + 1, regla de**: una señal RMN de ^{1}H para un hidrógeno con *N* hidrógenos equivalentes unidos a un carbono contiguo se desdoble en $N + 1$ picos. Una señal RMN de ^{13}C para que un carbono unido a *N* hidrógenos se desdoble en $N + 1$ picos.
***N*-glicósido**: glicósido con un nitrógeno en lugar de un oxígeno en la unión glicosídica.
NAD$^+$: coenzima necesaria en ciertas reacciones de oxidación. Se reduce a NADH, que forma 2,5 moléculas de ATP en fosforilación oxidativa cuando se oxida de nuevo a NAD$^+$.
NADP$^+$: coenzima que se reduce a NADPH, un agente reductor en reacciones anabólicas.
neurotransmisor: compuesto que transmite impulsos nerviosos.
nitración: sustitución de un grupo nitro (NO_2) por un hidrógeno en un anillo bencénico.
nitrilo: compuesto que contiene un triple enlace carbono-nitrógeno (RC ≡ N).
nodo: la parte de un orbital en la que hay probabilidad cero de encontrar un electrón.
nombre común: nomenclatura no sistemática.
nombre genérico: nombre de un fármaco sin restricciones comerciales.
nomenclatura IUPAC: nomenclatura sistemática de los compuestos químicos.
nomenclatura sistemática: nomenclatura basada en la estructura.
nucleofilia: una medida de la facilidad de un átomo o molécula con un par de electrones no enlazantes para atacar a otro átomo.
nucleófilo: átomo o molécula rico en electrones.
nucleósido: base heterocíclica (una purina o una pirimidina) unida al carbono anomérico de un azúcar (D-ribosa o D -2′-desoxirribosa).
nucleótido: un heterociclo unido a una ribosa o desoxirribosa fosforiladas en posición β.
número atómico: número de protones (o electrones) que tiene un átomo neutro.
número de ondas: número de ondas en 1 cm.
número másico: número de protones + número de neutrones en un átomo.

OGM (organismo genéticamente modificado): inserción de un gen en el ADN de una especie.
olefina: un alqueno.
oligómero: proteína con más de una cadena peptídica.

oligonucleótido: de 3 a 10 nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster.
oligopéptido: de 3 a 10 aminoácidos unidos por enlaces amida.
oligosacárido: de 3 a 10 moléculas de azúcar unidas por enlaces glicídicos.
ópticamente activo: que rota el plano de polarización de la luz.
ópticamente inactivo: que no hace rotar el plano de polarización de la luz.
orbital atómico: orbital asociado con un átomo.
orbital híbrido: orbital formado mezclando (hibridando) orbitales.
orbital molecular: orbital asociado a una molécula.
orbital: volumen del espacio alrededor del núcleo en el que hay más probabilidad de encontar al electrón.
orden de enlace: número de enlaces covalentes compartidos por dos átomos.
energía de enlace: energía requerida para romper un enlace homolíticamente.
nombre comercial (marca): identifica un producto comercial y lo distingue de otros productos. Puede ser utilizado solo por el propietario de la marca registrada.
oxianión: compuesto con un oxígeno cargado negativamente.
oxidación β: una serie de cuatro reacciones que elimina dos carbonos de un acil-CoA.
oxidación: pérdida de electrones por un átomo o molécula.
óxido de areno: compuesto aromático en el que uno de los dobles enlaces se ha convertido en un epóxido.
oxígeno carbonilo: oxígeno de un grupo carbonilo.
oxígeno carboxilo: oxígeno unido mediante enlace sencillo a un ácido carboxílico o a un éster.

parafina: un alcano.
pentosa: monosacárido con cinco carbonos.
péptido: polímero de aminoácidos unidos entre si con enlaces amida. Un péptido contiene menos residuos de aminoácido que una proteína.
perfil de reacción: diagrama que describe las variaciones de energía que tienen lugar en el trascurso de la reacción.
peroxiácido: ácido carboxílico con un grupo OOH en lugar del grupo OH.
pH: la escala de pH se utiliza para describir la acidez de una disolución ($pH = -\log [H^+]$).
pico base: pico más abundante en un espectro de masas.
piranosa: azúcar con un anillo de seis átomos.
piranósido: glicósido con un anillo de seis átomos.
pirofosfato de acilo: derivado de ácido carboxílico con un grupo saliente pirofosfato.
pirofosfato de tiamina (TPP): coenzima requerida por las enzimas que catalizan una reacción que transfiere un grupo acilo a un sustrato.
pirosecuenciador: técnica para determinar la secuencia de bases en un polinucleótido, detectando la identidad de cada base que se añade a la primera.
pK_a: describe la tendencia de un compuesto a perder un protón ($pK_a = -\log K_a$ donde K_a es la constante de disociación ácida).
plano de simetría: plano imaginario que secciona una molécula en dos imágenes especulares.
plastificador: molécula orgánica que se disuelve en un polímero y permite a las cadenas de polímero resbalar unas sobre otras.
polarímetro: instrumento que mide la rotación del plano de polarización de la luz.
poliamida: polímero en el que los monómeros son amidas.
policarbonato: polímero en cadena en el que el ácido dicarboxílico es ácido carbónico.
poliéster: polímero en el que los monómeros son ésteres.
polimerización: proceso de unión de monómeros para formar un polímero.
polimerización aniónica: polimerización en cadena en la que el iniciador es un nucleófilo; el propagador es un anión.
polimerización catiónica: polimerización en cadena en la que el iniciador es un catión.
polimerización con apertura de anillo: polimerización en cadena que incluye la apertura del anillo del monómero.
polimerización en cadena (polímero de adición): polímero que se forma añadiendo monómeros al final creciente de la cadena.
polimerización radical: polimerización en cadena en la que el iniciador es un radical; el sitio de propagación es también un radical.
polímero: molécula grande hecha por unión de monómeros.
polímero alternado: copolímero en el que dos polímeros se alternan.
polímero atáctico: polímero en el que los sustituyentes están orientados al azar en la cadena carbonada.
polímero biodegradable: polímero que puede romperse en pequeños segmentos por una reacción enzimática.
polímero conductor: polímero que puede conducir la electricidad.
polímero de adición: polímero hecho por adición de monómeros hasta el final de la cadena.
polímero de condensación: polímero en el que se combinan dos moléculas y se elimina una molécula pequeña (generalmente agua o un alcohol).
polímero de condensación: polímero que se hace por combinación de dos moléculas y eliminación de una molécula pequeña (normalmente agua o un alcohol).
polímero de vinilo: polímero en el que los monómeros son etileno o un etileno sustituido.
polímero isotáctico: polímero en el que los sustituyentes están en el mismo lado de la cadena carbonada (completamente extendida).
polímero sindiotáctico: polímero en el que los sustituyentes se alternan regularmente a ambos lados de la cadena carbonada.
polímero sintético: polímero que no se sintetiza en la naturaleza.
polímero vivo: polímero en cadena no terminada, que permanece activo. Esto significa que la reacción de polimerización continúa con la adición de más monómeros.
polinucleótido: muchos nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster.
polipéptido: muchos aminoácidos unidos por enlaces amida.
polisacárido: compuesto con más de 10 moléculas de azúcar unidas entre sí.
poliuretano: polímero en el que los monómeros son uretanos.
porfirinas, anillo de: sistema de cuatro anillos pirrólicos unidos por puentes de carbono.
principio reactividad-selectividad: establece que cuanto mayor es la reactividad de una especie, menos selectiva es.
producto cinético: producto que se forma más rápidamente.
producto natural: producto sintetizado en la naturaleza.
producto termodinámico: el producto más estable.
promotor, sitio: pequeña secuencia de bases al comienzo de un gen.
propagación, etapa de: en la primera de las dos etapas de propagación, un radical (o un electrófilo o un nucleófilo) reacciona para producir otro radical (un electrófilo o un nucleófilo) que reacciona en la segunda etapa para producir el radical que era el reactivo de la primera etapa de propagación.
propagación, sitio de: terminal reactivo de una cadena polimérica.
prostaciclina: lípido derivado del ácido araquidónico, que dilata los vasos sanguíneos e inhibe la agregación de las plaquetas.
proteína: polímero que contiene entre 40 y 4.000 aminoácidos unidos por enlaces amida.
proteína estructural: proteína que refuerza una estructura biológica.
proteína fibrosa: proteína insoluble en agua en la que la cadena polipeptídica se ordena en manojos.
proteína globular: proteína soluble en agua que tiende a adoptar una forma esférica.
protón desacoplado (espectro RMN de ^{13}C): un espectro RMN de ^{13}C en el que las señales aparecen como singletes porque no hay acoplamiento entre los núcleos y los hidrógenos unidos a ellos.
protón: hidrógeno cargado positivamente (H^+); partícula cargada positivamente en un núcleo atómico.
protones acoplados: protones que desdoblan la señal del otro recíprocamente. Los protones acoplados tienen la misma constante de acoplamiento.
protones químicamente equivalentes: protones con la misma conectividad respecto al resto de la molécula.
protoporfirina IX: el anillo porfirina de un hemo.
proyección de Fisher: método de representar la ordenación espacial de los grupos unidos a un carbono asimétrico. El centro asimétrico es el punto de intersección de dos líneas perpendiculares: las líneas horizontales representan enlaces que se proyectan fuera del papel hacia el lector, y las líneas verticales representan enlaces que se proyectan hacia atrás del plano del papel, alejándose del lector.
puente de disulfuro intercadenas: puente de disulfuro entre dos residuos de cisteína en cadenas peptídicas diferentes.
puente de disulfuro intracadenas: puente de disulfuro entre dos residuos de cisteína de la misma cadena peptídica.
puente de disulfuro: enlace disulfuro (—S—S—) en un péptido o proteína.
punto de ebullición: temperatura a la que la presión del vapor de un líquido iguala a la presión atmosférica.
punto de fusión: temperatura a la que un sólido se convierte en líquido.
punto isoeléctrico (pI): pH al cual no hay carga neta en un aminoácido.

química de polímeros: parte de la química que estudia los polímeros sintéticos; es parte de la ciencia de los materiales.

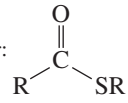
quiral (ópticamente activo): una molécula quiral tiene una imagen especular no superponible.

racemización completa: formación de un par de enantiómeros en cantidades iguales.
radiación electromagnética: energía radiante con propiedades ondulatorias.
radiación rf: radiación en la región de radiofrecuencias del espectro electromagnético.
radical: átomo o molécula con un electrón desapareado.
radical alquilo primario: radical en el que el electrón desapareado se encuentra en un carbono primario.
radical alquilo secundario: radical en el que el electrón desapareado se encuentra en un carbono secundario.
radical alquilo terciario: radical en el que el electrón desapareado se encuentra en un carbono terciario.
reacción acoplada: reacción endergónica seguida de una reacción exergónica.
reacción ácido-base: reacción en la que un ácido dona un protón a una base o acepta compartir electrones con una base.
reacción ácido-catalizada: reacción catalizada por un ácido.
reacción concertada: reacción en la que todos los enlaces se rompen y se crean en una etapa.
reacción de adición nucleófila: reacción en la que un nucleófilo se adiciona a un reactivo.
reacción de adición: reacción en la que los átomos o grupos se adicionan al reactivo.
reacción de alquilación: reacción que adiciona un grupo alquilo al reactivo.
reacción de condensación: reacción de combinación de dos moléculas y eliminación de una molécula (generalmente agua o un alcohol).
reacción de Diels-Alder: una reacción de cicloadición [4 + 2].
reacción de oxidación: reacción en la que el número de enlaces C—H disminuye o aumenta el número de enlaces C—O, C—N o C—X (X = halógeno).
reacción de sustitución acílica nucleófila: reacción en la que un grupo unido a un grupo acilo o arilo es sustituido por otro grupo.
reacción de sustitución nucleófila: reacción en la que un nucleófilo sustituye a un átomo o grupo.
reacción E1: reacción de eliminación con un estado de transición unimolecular.
reacción E2: reacción de eliminación con un estado de transición bimolecular.
reacción exotérmica: una reacción con $\Delta H°$ negativa.
reacción intermolecular: reacción que tiene lugar entre dos moléculas.
reacción intramolecular: reacción que tiene lugar dentro de una molécula.
reacción radical: reacción en la que se forma un nuevo enlace usando un electrón de un reactivo y otro electrón de otro reactivo.
reacción S_N1: reacción de sustitución nucleófila unimolecular.
reacción S_N2: reacción de sustitución nucleófila bimolecular.
reacción unimolecular: reacción cuya velocidad depende de la concentración de un reactivo.
reactivo de Edman: isocianato de fenilo. Reactivo para determinar el aminoácido *N*-terminal de un polipéptido.
recombinante, ADN: *véase* **ADN recombinante**.
reconocimiento molecular: reconocimiento de una molécula por otra como resultado de una interacción específica: por ejemplo, la especifidad de una enzima por su sustrato.
reducción: ganancia de electrones por un átomo o molécula.
reducción, reacción de: reacción en la que se aumenta el número de enlaces C—H o se reduce el número de enlaces C—O, C—N, o C—X (X = un halógeno).
referencia, compuesto de: compuesto que se añade a la muestra a la que se desea hacer el espectro RMN. La posición de las señales en el espectro RMN se mide a partir de la señal dada por el compuesto de referencia.
regioselectiva, reacción: reacción que conduce a la formación preferencial de un isómero constitucional sobre el otro.
regla del 13: permite determinar fórmulas moleculares a partir del valor *m*/*z* del ion molecular.
regla del octeto: establece que un átomo cederá, aceptará o compartirá electrones para conseguir llenar su capa. Como una segunda capa completa contiene ocho electrones, se conoce como regla del octeto.
replicación: síntesis de copias idénticas de ADN.
replicación semiconservativa: modo de replicación en el que resulta una molécula hija de ADN con una de las hebras del ADN original y otra recién sintetizada.
residuo de aminoácido: unidad monomérica de un péptido o proteína.
resina epoxi: sustancia formada mezclando un polímero de bajo peso molecular, con un compuesto que forma entrecruzamientos en el polímero.
resistencia a un fármaco: resistencia biológica a un fármaco en particular.
resolución cinética: separación de enantiómeros en base a las diferencias en su velocidad de reacción con una enzima.
resolución de una mezcla racémica: separación de una mezcla racémica en los enantiómeros individuales.
resonancia: cuando un compuesto tiene electrones deslocalizados se dice que tiene resonancia.
resonancia, estructura de: estructura con electrones localizados que se aproxima a la estructura verdadera de un compuesto con electrones deslocalizados.
restricción endonucleasa: enzima que corta el ADN en una secuencia de bases específica.
retro-Diels-Alder; reacción de: reacción de Diels-Alder inversa.
retrosíntesis (análisis retrosintético): ir al revés (en el papel) desde la molécula final hacia los materiales iniciales disponibles.
retrovirus: virus cuya información genética se almacena en su ARN.
ribonucleico, ácido (ARN): *véase* **ácido ribonucleico (ARN)**.
ribonucleótido: nucleótido en el que el componente azúcar es D-ribosa.
ribosoma: partícula compuesta por un 40 % de proteína y un 60 % de ARN en la que se produce la biosíntesis de proteínas.
rotación específica: rotación del plano de polarización de la luz provocada por un compuesto con una concentración de 1,0 g/mL en una celda de 1,0 dm de largo.
rotación observada: rotación observada en el polarímetro.
ruptura de enlace homolítica (homólisis): ruptura de enlace resultando que cada átomo se queda con uno de los electrones de enlace.
ruptura α: ruptura homolítica de un sustituyente α.

saponificación: hidrólisis de un éster (como una grasa) en medio básico.
Schiff, base de (imina): $R_2C{=}NR$.
semisilla, conformación: la conformación menos estable del ciclohexano.
sesquiterpeno: un terpeno que contiene 15 carbonos.
silla, conformación: conformación del ciclohexano que recuerda la forma de una silla. Es la conformación más estable del ciclohexano.
sindiotáctico, polímero: *véase* **polímero sindiotáctico**.
singlete: señal RMN no desdoblada.
síntesis del éster *N*-ftalimidomalónico: método usado para sintetizar un aminoácido que combina la síntesis del éster malónico y la síntesis Gabriel.
síntesis orgánica: preparación de compuestos orgánicos a partir de otros compuestos orgánicos.
sitio activo: una hendidura o pliegue de una enzima donde se aloja el sustrato.
solvatación: interacción entre el disolvente y otra molécula (o ion).
solvólisis: reacción con el disolvente.
Strecker, síntesis de: método para sintetizar un aminoácido: un aldehído reacciona con NH_3, formando una imina que es atacada por el ion cianuro. La hidrólisis del producto da un aminoácido.
subunidad: una cadena de un oligómero.
sulfonación: sustitución de un hidrógeno del anillo bencénico por un grupo ácido sulfónico (SO_3H).
sulfuro (tioéter): análogo sulfurado de un éter (RSR).
sumidero de electrones: sitio donde los electrones pueden ser deslocalizados.
surco mayor: el más ancho y profundo de los dos surcos del ADN.
surco menor: el más estrecho y superficial de los dos surcos del ADN.
sustitución aromática electrófila: reacción en la que un electrófilo sustituye a un hidrógeno en un anillo aromático.
sustitución radical, reacción de: reacción de sustitución que tiene un intermedio radical.
sustitución α, reacción de: reacción que pone un sustituyente en un carbono α, en lugar de un hidrógeno α.
sustituyente alquilo: formado al eliminar un hidrógeno de un alcano.
sustituyente α: sustituyente en el mismo lado de un anillo esteroide que los grupos metilo angulares.
sustituyente β: sustituyente lateral de un anillo esteroide opuesto a los grupos metilo angulares.
sustrato: reactivo de una reacción enzimática.

tautomerismo ceto-enólico: *véase* **interconversión ceto-enólica**.
tautomerismo: interconversión de tautómeros.
tautómeros ceto-enólicos: una cetona y su alcohol α,β-insaturado isomérico.

tautómeros: isómeros que difieren en la localización de sus electrones de enlace. Alcanzan el equilibrio rápidamente.
tensión angular: tensión introducida en una molécula como resultado de la distorsión de sus ángulos respecto a sus valores ideales.
tensión estérica (tensión o repulsión de van der Waals): repulsión entre la nube electrónica de un átomo o un grupo de átomos y la nube electrónica de otro átomo o grupo de átomos.
terapia génica: técnica que inserta un gen sintético en el ADN de un organismo que es deficitario en ese gen.
termodinámica: campo de la química que describe las propiedades de un sistema en equilibrio.
termodinámico, control: *véase* **control termodinámico**.
terpeno: lípido aislado de una planta que contiene átomos de carbono en múltiplos de cinco.
terpenoide: un terpeno que contiene oxígeno.
tetraédrico, ángulo de enlace: *véase* **ángulo de enlace tetraédrico**.
tetraeno: hidrocarburo con cuatro dobles enlaces.
tetrahidrofolato (THF): coenzima requerida por las enzimas que catalizan reacciones que donan un grupo con un carbono simple, a sus sustratos.
tetraterpeno: terpeno que contiene 40 carbonos.
tetrosa: monosacárido con cuatro carbonos.
tioéster: análogo sulfurado de un éster:



tioéter (sulfuro): análogo sulfurado de un éter (RSR).
tiol (mercaptano): análogo sulfurado de un alcohol (RSH).
traducción: síntesis de una proteína a partir de la secuencia del ARNm.
transaminación: reacción en la que un grupo amino se transfiere de un compuesto a otro.
transcripción: síntesis de un ARNm a partir de una huella de ADN.
transesterificación, reacción de: reacción de un éster con un alcohol para formar un éster diferente.
transferencia de fosforilo, reacción de: transferencia de un grupo fosfato de un compuesto a otro.
transferencia de protones, reacción de: reacción en la que se transfiere un protón de un ácido a una base.
transiminación: reacción de una amina primaria con una imina para formar una nueva imina y una amina primaria derivada de la imina original.
transposición enediólica: interconversión de una aldosa y una o varias cetosas.
transposición pinacol: transposición de un diol vecinal.
trasposición de expansión de anillo: trasposición de un carbocatión en el que el carbono cargado positivamente está unido a un compuesto cíclico y como resultado de la trasposición, el tamaño del anillo aumenta en un carbono.
triacilglicerol: compuesto formado por esterificación de los tres grupos OH de la glicerina con ácidos grasos.
triacilglicerol mixto: triacilglicerol en el que los ácidos grasos componentes son diferentes.
triacilglicerol simple: triacilglicerol en el que los ácidos grasos componentes son iguales.
trieno: hidrocarburo con tres dobles enlaces.
triosa: monosacárido con tres carbonos.
tripéptido: tres aminoácidos unidos por enlaces amida.
triple enlace: un enlace σ + dos enlaces π.
triplete: señal de RMN desdoblada en tres picos.
triterpeno: terpeno que contiene 30 carbonos.

unión α-1,4′-glicosídica: unión entre el oxígeno C-1 de un azúcar y el C-4 de un segundo azúcar con el átomo de oxígeno de la unión glicosídica en posición axial.
unión β-1,4′-glicosídica: unión entre el oxígeno C-1 de un azúcar y el C-4 de un segundo azúcar, con el átomo de oxígeno de la unión glicosídica en posición ecuatorial.
uretano: compuesto con un grupo carbonilo que es, a la vez, una amida y un éster.

valencia, electrón de: *véase* **electrón de valencia**.
valoración, curva de: representación del pH frente a la cantidad de ion hidróxido añadido.
vector suma: tiene en cuenta la magnitud y dirección de ambos dipolos.
velocidad relativa: se obtiene dividiendo la constante de velocidad real por la constante de velocidad de la reacción más lenta en el grupo de estudio.
vibración de flexión: vibración que no ocurre a lo largo de la línea del enlace. Modifica los ángulos de enlace.
vibración de tensión: vibración que ocurre a lo largo de la línea de un enlace.
isómeros estructurales (isómeros constitucionales): moléculas que tienen la misma fórmula molecular, pero diferente manera de conectar sus átomos.
vitamina: sustancia necesaria en pequeñas cantidades para el normal funcionamiento del cuerpo, y que el cuerpo no puede sintetizar en las cantidades que necesita.
vitamina H: *véase* biotina.
vitamina KH_2: coenzima requerida por la enzima que cataliza la carboxilación de las cadenas laterales de glutamato.
vulcanización: tratamiento del caucho con azufre en caliente para aumentar su dureza manteniendo su flexibilidad.

Williamson, síntesis de éteres: formación de un éter por la reacción de un ion alcóxido y un haluro de alquilo.

Ziegler-Natta, catalizador de: iniciador de aluminio-titanio que controla la estequiometría de un polímero.
zwitterion: compuesto con una carga negativa y una carga positiva en átomos no contiguos.

Créditos de las fotografías

CAPÍTULO 1 p. 1 68/Oceano/Corbis p. 2 USDA p. 4 Paula Bruice p. 7 (izquierda) Blaz Kure/Shutterstock p. 7 (abajo) modestlife/Fotolia p. 20 NASA p. 24 Terekhov Igor/ Shutterstock p. 30 NASA p. 34 Feliks/Shutterstock.

CAPÍTULO 2 p. 40 Michael Fernahl/iStock/Getty Images p. 44 (izquierda) 1994 NYC Parks Photo Archive/Fundamental Photographs p. 44 (derecha) Kristen Brochmann/ Fundamental Photographs p.4 5 USDA p. 56 (izquierda) SPL/Science Source p. 56 (derecha) Profesor Pietro M. Motta/Science Source p. 60 (arriba) Ravl/Shutterstock p. 60 (abajo) Richard Megna/Fundamental Photographs p. 61 Sachkin/Shutterstock.

CAPÍTULO 3 p. 73 Charles Gellis/Science Source p. 77 VadiCo/Shutterstock p. 82 Karin Hildebrand Lau/Shutterstock p. 87 Baronb/Fotolia p. 94 Pearson Education p. 95 Sean Gardner/Reuters p. 101 Hakbong Kwon/Alamy p. 105 (arriba) Karen Struthers/Fotolia p. 105 (abajo) hagehige/Fotolia p. 110 (arriba) CMSP Custom Medical Stock Photo/ Newscom p. 110 (abajo) Joy Brown/Shutterstock.

CAPÍTULO 4 p. 116 Dimos/Shutterstock p. 120 Tim Mainiero/Shutterstock p. 130 Diane Hirsch/Fundamental Photographs p. 141 National Library of Medicine, imágenes de History of Medicine, A018057 p. 142 (arriba) SPL/Science Source p. 142 (abajo) Science Source.

CAPÍTULO 5 p. 148 (arriba) David Woods/Shutterstock p. 148 (abajo). Ekaterina Svetchikov/ Fotolia p. 149 Paula Bruice p. 159 Paula Bruice p. 164 Taushia Jackson/Shutterstock.

CAPÍTULO 6 p. 182 arquiplay77/Fotolia p. 183 Infinity/Fotolia p. 189 Posh/Fotolia p. 200 Imagen cortesía de Marios Politis, American Associattion for the Advancement of Science p. 202 Barbara J. Johnson/Shutterstock.

CAPÍTULO 7 p. 217 Interfoto/Personalities/Alamy p. 238 Tomboy2290/Fotolia p. 243 Xuanlu Wang/Shutterstock.

CAPÍTULO 8 p. 264 Handout/Newscom p. 273 Bill Frische/Shutterstock p. 279 Nikita Tiunov/Shutterstock p. 288 Mary Evans Picture Library/Alamy p. 288 Rolf Adlercreutz/ Alamy.

CAPÍTULO 9 p. 303 Ildi Papp/Shutterstock p. 319 (izquierda) SuperStock p. 319 (derecha). Imágenes de History of Medicine (NLM)/National Library of Medicine p. 326 (derecha) John Thompson/Hulton Archive/Getty Images p. 326 (izquierda) National Library of Medicine p. 327 Andy Dean/Fotolia p. 329 Holly Kuchera/ Shutterstock p. 331 mezzotint/ Shutterstock p. 332 Joshua Alan Manchester Custom Medical Stock Photo/Newscom.

CAPÍTULO 10 p. 339 djgis/Shutterstock p. 348 Dominique Luzy/Fotolia p. 360 Vimarovi/ Fotolia p. 361 T. Karanitsch/Shutterstock p. 363 Elena Elisseeva/ Shutterstock p. 365 Library of Congress Prints and Photographs Division p. 383 (izquierda) Paula Bruice p. 383 (derecha) Paula Bruice p. 383 (arriba) Gonul Kokal/ Shutterstock.

CAPÍTULO 11 p. 393 Uwe Bumenn/iStock/Getty Images p. 395 (arriba) Aleksandra Duda/Shutterstock p. 395 (abajo) Marijus Seskauskas/Shutterstock p. 396 Pearson Eduation p. 397 Shutterstock p. 421 Daily Mail/Rex/Alamy.

CAPÍTULO 12 p. 431 Symbiot/Shutterstock p. 439 Mountainpix/Shutterstock p. 440 (arriba) Alessandro Zocc/Shutterstock p. 440 (abajo) Kefca/Shutterstock.

CAPÍTULO 13 p. 461 Jasminka Keres/Shutterstock.

CAPÍTULO 14 p. 485 Minogindmitry/Fotolia p. 486 Colin Anderson/ Photographer's Choice/Getty Images p. 494 (arriba) Maslov Dmitry/ Shutterstock p. 494 (abajo) PRNewsFoto/POM Wonderful/AP Images p. 495 (arriba) Natasha Breen/Shutterstock p. 495 (abajo) chepatchet/Getty Images p. 496 (arriba) Science Source p. 496 (abajo) NASA.

CAPÍTULO 15 p. 499 Emar/Fotolia p. 500 Dimitar Marinov/Fotolia p. 503 Shutterstock p. 505 Pearson Eduation p. 512 (abajo) Tanewpix/Shutterstock p. 512 (arriba) Oleksiy Mark/Fotolia p. 516 (arriba) Palo ok/Shutterstock p. 516 (abajo) Palo ok/Shutterstockp. 517 South12th/Fotolia p. 518 Jeremy Smith/ Shutterstock p. 519 Angelo Giampiccolo/ Fotolia p. 521 Eric Schrader/Pearson Education.

CAPÍTULO 16 p. 525 Teptong/Fotolia p. 534 Mary Evans Picture Library/The Image Works p. 539 (arriba) Paula Bruice p. 539 (abajo). Paula Bruice p. 540 Volff/Fotolia p. 542 (arriba) Biofoto Associates/Science Source p. 542 (abajo) Justin Black/Shutterstock p. 543 Willee Cole/Fotolia.

CAPÍTULO 17 p. 549 Fancy/Alamy p. 575 studio/Fotolia.

CAPÍTULO 18 p. 581 Atsuko Ikeda/Image Source/Alamy p. 595 kneiaseSee/Fotolia p. 596 The Bundy Baking Museum p. 623 ultimathule/ Shutterstock.

CAPÍTULO 19 p. 627 Artepics/Alamy p. 628 Anthony Stanley/Auctionplus/ Newscom p. 645 Tsurukame Design/Shutterstock.

CAPÍTULO 20 p. 652 Robert Plotz/Fotolia p. 654 (arriba) Paula Bruice p. 654 (abajo) Andre Nantel/Shutterstock p. 655 (arriba) Max Eicke/Getty Images p. 655 (abajo) Richard Loader/Getty Images p. 659 AGE Fotostock/SuperStock.

CAPÍTULO 21 p. 668 Paul Fleet/Shutterstock p. 671 (izquierda) A. Barrington Brown/ Science Source p.671 (derecha) National Library of Medicine p. 682 (izquierda) Janice Haney Carr/Center for Disease Control and Prevention p. 682 (derecha) Janice Haney Carr/Center for Disease Control and Prevention p. 687 Pioneer Hi-Bred International p. 688 Jakub Niezabitowski/Fotolia.

COVER Andrew Johnson/E+/Getty Images.

Índice alfabético

Nota: los números de página en **negrita** se refieren a las definiciones de términos clave; los seguidos por una f se refieren a figuras; los seguidos por n se refieren a notas al pie; y los seguidos por t se refieren a tablas.

A

ABS, 514
Aceite de apio, 661
Aceite de coco, 657
Aceite de eucalipto, 149
Aceite de eucalipto, 149
Aceite de geranio, 661
Aceite de hierbabuena, 141, 432
Aceite de jengibre, 661
Aceite de menta, 615
Aceite de semillas de alcaravea, 432
Aceite diesel, 486
Aceites
  grasas trans, 164
  jabones y detergentes, 656-658
  son triglicéridos, 655-656
Aceites vegetales, 655
Acesulfamo de potasio, 545, 546
Acetal(es), 451
Acetaldehído, 315, 432, 434, **449**, 466, 603, 606, 639
Acetamida, 397, 413
Acetaminofén, 94
Acetato de 2-butilo, 412
Acetato, 478
Acetato de etilo, 396
Acetato de metilo, 401, 405, 428
Acetato de plomo (II), 207
Acetato de potasio, 396
Acetil-CoA, 147, 425, 478, 605, 606, 631, 633, 638-642, 648, 650, 687
Acetil-CoA carboxilasa, 609- 610
Acetilcolinesterasa, 425
Acetileno. *Ver* etino
Acetoacetato, 479
Acetoacetato de etilo, 463
Acetoacetato descarboxilasa, 479
Acetolactato sintasa, 604, 605
Acetona, 434, 479, 651
Acetonitrilo, 418
Aciclovir, 684
Acidez, **42**
  de un hidrógeno α, 462-464
Ácido(s)
  bases y orgánicos, 44-47
  cómo la estructura afecta el valor de pK_a, 49
  disoluciones amortiguadoras, 61
  valores de pK_a de algunas, 52t
  propiedades de, 40
  fuerza de, 57-58, 67-69
  sustituyentes y fuerza de, 53-54
  valores de pK_a. *Ver* dentro de la contraportada y bases, 65-72
Ácido acético, 40, 44, 229, 315, 395, 412, 421
Ácido acetil salicílico, 94, 468
Ácido alantoico, 414
Ácido araquídico, 482
Ácido araquidónico, 706
Ácido ascórbico, 88, 494, 495, 534
Ácido bencensulfónico, 658
Ácido benzoico, 233
Ácido butanoico, 395, 438
Ácido butírico, 43, 395
Ácido caproico, 395
Ácido carbónico, 64
Ácido cítrico, 40, 64, 77, 147
Ácido clorhídrico, 40
Ácido conjugado, 41, 44, 65-66, 308
Ácido crómico, 313
Ácido desoxirribonucleico. *Ver* ADN (ácido desoxirribonucleico)
Ácido elaidico, 164
Ácido esteárico, 495
Ácido fólico, 617
Ácido fórmico, 44, 395
Ácido fosfatídico, 645
Ácido fosfórico, 422-423, 629
Ácido ftálico, 561
Ácido glicérico, 131
Ácido graso omega, 654
Ácido hialurónico, 548
Ácido hipocloroso, 314
Ácido láctico, 131, 521
  y ejercicio, 61
Ácido linoleico, 164-654
Ácido linolénico, 654
Ácido metanoico, 395
Ácido nítrico, 246
Ácido oleico, 164
Ácido oxaloacético, 147
Ácido penicilinoico, 416
Ácido pentanoico, 355
Ácido pirofosfórico, 422-423
Ácido poliláctico (PLA), 521
Ácido propiónico, 395
Ácido racémico, 142
Ácido ribonucleico. *Ver* **ARN (ácido ribonucleico)**
Ácido salicílico, 94, 410-411, 468
Ácido sulfúrico, 310-311, 313
Ácido tartárico, 139, 142
Ácido úrico, 414
Ácido α-hidroxicarboxílico, 442
Ácido β-bromovalérico, 396
Ácido β-dicarboxílico, 548
Ácido *N*-acetilmurámico (NAM), 584
Ácido *para*-aminobenzoico (PABA), 360, 618
Ácidos carboxílicos, 44, 223, 295, 313, 375, 393, 653
  aspirina, 60
  como ácido y base, 46
  como las células activan, 422-425
  como los químicos activan, 421-422
  eliminación de CO_2, 475-476
  estructura de, 398
  nomenclatura de, 395-397
  pK_a y pH, 59
  protonado, 45
  reacciones de, 399-401, 412-413, 444-445
  sustituyentes y fuerza de los ácidos, 53-54
Ácidos grasos poliinsaturados, 653
Ácidos nucleicos, 668
  están compuestos de subunidades de nucleótidos, 671-672
  química de, 668-688
Ácidos y bases orgánicos, 44-47
Acilación de Friedel-Crafts, 246, 247
Aciclovir, 684
Aclovir, 685
Acrilonitrilo, 418, 503, 514
Acroleina, 524
Actinomicina D, 676
Activador alostérico, 648
Adenilato de acilo, **423, 629**
Adenina, 595, 600, 618, 669-670, 673, 677, 684, 685
Adición aldólica, **468**, 474
  cruzada, 471-472
  deshidratación de, 470-471
  forma β-hidroxialdehídos o β-hidroxicetonas 468-469
Adición cabeza a cola, 503
Adición conjugada, 236, 452, 455
  reacciones en sistemas biológicos, 454-455
Adición directa, 236, 451
ADN (ácido desoxiribonucleico)
  alquilación, 330
  anemia de células falciformes, 682
  bases heterocíclicas en, 618
  biosíntesis de, 675-676
  cómo se determina la secuencia de bases, 685-687
  contiene timina en lugar de descrito, 678
  estructura de, 93, 671
  estructura secundaria de, 672-674
  ingeniería genética, 688
  no posee un grupo 2′-OH, 673-674
  productos naturales que modifican, 676
  segmento de, 324
  uracilo, 683-684
  y enediinas, 497
  y herencia, 676-677
  y TEM, 338
ADN polimerasa, 454, 672, 686
AdoMet, 330
Adrenalina, 331, 594
Advil, 94, 143, 411
Agentes alquilantes como medicamentos contra el cáncer, 330
Agentes antitumorales, 330
Agua
  ablandadores, 560
  adición a alquenos, 193-194
  adición a alquinos, 205-207
  como ácido y base, 46
  enlaces en, 29-30
  líquidos inmiscibles, 60
  momento dipolar de, 36
  propiedades de, 30
  reacción con ácido clorhídrico, 41, 48
  reacción con amoniaco, 41-42, 48
  solubilidad de éteres en, 96
  solubilidad de halogenuros de alquilo en, 96
  solvatación de compuestos polares, 95
Alanina, 129, 557, 566, 578, 602
Alantoina, 414
Alantoinasa, 414
Alcaloide(s), **327**
Alcalosis, 61
Alcano(s), 73, 207, **485**, 493, 497
  cloración y bromación de, 487-488
  nomenclatura de, 80-83
  solubilidad, 95
  y alquenos, 148
Alcano(s) de cadena lineal, 73
  nomenclatura de propiedades físicas de, 74t
Alcano(s) de cadena ramificada, 82
Alcohol(es), 76, **303**, **306**, 333-336, 480, 493
  acidez relativa, 63
  activación para sustitución nucleófila por protonación, 306-308
  clasificación de, 87-88
  estructura de, 88-89
  etil, vinil, 231
  nomenclatura de, 303-305
  oxidación de, 313-316
  protonado, 45
  reacciones de aldehídos y cetonas con, 449-451
  reacciones de eliminación: deshidratación, 310-313, 334
  solubilidad, 95
  transesterificación, 409
  y tioles, 238
Alcohol de grano, 305
Alcohol de madera, 305
Alcohol desnaturalizado, 305
Alcohol etílico, 85, 231, **304**
Alcohol isopropílico, 304
Alcohol *n*-butílico, 95
Alcohol primario, 304, 312, 314
Alcohol propílico, 304
Alcohol secundario, 304, 310-311, 314
Alcohol *terc*-butílico, 95
Alcohol terciario, 304, 310-311, 314, 439-440
Alcohol vinílico, 231
Aldehído deshidrogenasa, 315

Aldehído(s), 313-314, 394, **431**, 443
acidez de, 463
nomenclatura de, 432-433
reacciones con alcoholes, 449-451
reacciones con aminas, 445-449
reacciones con ion cianuro, 441-442
reacciones con reactivos de Grignard, 437-438
reacciones de, 435
reaciones con el ion hidruro, 442-443
Aldehídos y cetonas *α,β*-insaturados, 451-452, 470
Alder, Kurt, 238
Aldohexosa, 405, 414-417, 535-536
Aldolasa, 592-593, 626, 477
Aldosa, **526**
configuraciones de, 528-529
Aldotetrosa, 528
Aleve, 94, 145, 411
***α*-cianoacrilato de metilo,** 508
***α*-cetobutirato**, 605
***α*-cetoglutarato deshidrogenasa**, 626
***α*-cetoglutarato**, 611, 613, 643, 648
***α*-fructosa-1,6-bifosfato**, 592, 593
***α*-gliceraldehído**, 529
***α*-glicósido**, 537
***α*-glucosidasa**, 542
***α*-hélice, 572**, 580
***α*-terpineol**, 663
***α*-tocoferol**, 494, 495
***α,β*-bromopropionaldehído**, 432
Alga roja, 279
Algodón, 105, 542
Alimentos «livianos», 540
Almidón, 540, 542
D-Alosa, 529
Alprazolam, 449
Alqueno(s), 148, 207, 332, 480, 485
adición de agua a, 193-194
adición de halogenuros de hidrógeno a, 183-184
determinación de estabilidades relativas de, 160-162
ejemplos que experimentan polimerización por radicales, 503t
estereoquímica de las reacciones, 194-197
introducción a, 148-149
nomenclatura de, 149-152
reacciones de, flujo de electrones 153-157
Alquilación de Friedel-Crafts, 246, 247
Alquilación de iones enolato, 467
Alquilo
bromuro de, 264, 267, 270
cianuro de, 418
cloruro de, 264, 270
fluoruro de, 270, 326
grupo, 203
nombre comunes, 79t
Alquino terminal, 201
Alquino(s), **199**, 332, 339, 480, 485
adición de halogenuros de hidrógeno a, 204-205
adición de agua a, 205-207
adición de hidrógeno a, 207-208
estructura de, 203
introducción a, 199-200
nomenclatura de, 201
reacciones de, 182-183
sintéticos, para control de natalidad, 202
Alquino(s) interno(s), 201
Alquinos sintéticos, 202
D-Altrosa, 529, 548
Amarillo mantequilla, 362
Amida de sodio, 507
Amida(s), 393, 405
hidrólisis catalizada por ácido y alcóholisis, 414-417
nombrar, 397
reacciones con el ion hidruro, 445
Amilopectina, 540-541
Amilosa, 105, 542
Amina primaria, 87
Amina secundaria, 87
Amina terciaria, 87
Amina(s), 76, 294, **326**
clasificación de, 87-88
compuestos malolientes, 77
estructura de, 88-89
no experimentan reacciones de sustitución o eliminación, 326-327
protonación, 327
reacciones de, 413-414
solubilidad, 96
venenosas, 45
Aminación reductiva, 447, 448
Aminas venenosas, 45
Aminoácido C-terminal, 563, 568
Aminoácido *N*-terminal, 563
D-aminoácido, 554
L-aminoácido, 554, 612
Aminoácido(s), 200, 448, **549**, 561, 689
biosíntesis, 648-649
catabolismo de proteínas, 639-640
configuración de, 554
esencial, 553
más abundantes en la naturaleza, 550t
mecanismo para la unión al ARNr, 679
nomenclatura de, 550-553
propiedades ácido-base de, 555-556
punto isoeléctrico, 556-557
resolución de mezclas racémicas de, 562-563
separación, 557-560
síntesis de, 561-562
valores de pK_a de, 555t
Aminoacilasa, 562
Aminólisis, 405
Aminopterina, 621
Amoniaco
nitrógeno en, 89
reacción con agua, 41-42
síntesis de Sterecker, 562
AMP, 478
Ampicilina, 417
Anabolismo, 645
Análisis retrosintético de la reacción Diels-Alder, 240
Analizador de aminoácidos, 560
4-androsteno-3,17-diona, 667
5-androsteno-3,17-diona, 667
Anemia de células falciformes, 682
Anestésicos, 319
Ángulo de enlace tetraédrico, 21
Anhídrido acético, **419**, 420-421
Anhídrido de ácido fosfórico, 422
Anhídrido maleico, 254, 579
Anhídrido mixto, 419
Anhídrido simétrico, 419
Anhídrido(s), 629
reacciones de, 420
Anilina, 230, 233, 361
Anillos fundidos, 109
Anión, 13, 27
Anisol, 232-233
Anómeros, 532
Ansaid, 113
Antabuse, 315
Antibióticos, 618
que actúan por inhibición de traducción, 682
que actúan por un mecanismo común, 684
Anticoagulantes, 622
Anticodón, 678
Anticuerpos, 543
Antígeno, 543
Antioxidante, 494, 495
Antocianinas, 363
Apantallamiento, 366
Aquiral, 124, 125, 130
Aramidas, 516
Arándanos, 363
Areno, 323
Arginina, 557, 568, 578
ARN (ácido ribonucleico), 618
biosíntesis de, 677
descrito, 668
usado para síntesis de proteínas, 678-679
ARN de transferencia (ARNt), 678, 679, 682
ARN mensajero (ARNm), 678
ARN polimerasa, 672
ARN ribosomal (ARNr), 678
Aromática, 224, 250
mecanismo para, 245-247
Aromaticidad
criterios aplicados para, 242
dos criterios para, 241
Aterosclerosis, 110, 494
Asparragina, 552
Aspartamo, 429, 545, 563
Aspartato, 553, 557, 577, 588, 648
Aspirina, 60, 94, 410-411, 468
Ataque por atrás, 266
Ataques al corazón, evaluación, 614
Ativan, 449
Átomo(s), 13
configuraciones electrónicas de, 4t
distribución de los electrones en, 4-5
estructura de, 3
formación de enlaces covalentes, 18-19
hibridación, 20, 32-34, 50-51
tamaño de, 51-52
transposición de, en el espacio, 116-119
Átomos de carbonos en, 24
Atorvastatina, 110
Aygestina, 202
Azilect, 200
Azobenceno(s), 362
AZT (3′-azido-2′-desoxitimidina), 690
Azufre
electronegatividad, 329
en caucho, 513

B

Baeyer, Adolf von, 100, 101
Ballenas y ecolocalización, 652, 656
Bandas de absorción
ausencia de, 357-358
enlaces C-H, 356
enlaces O-H y N-H, 355
infraroja, 351
intensidad de, 351-352
posición de, 352
posición y forma de, 352-357
Barbituratos, 97
Base conjugada, 41, 44, 61, 65
Base de Schiff (imina), 445
Base(s), 270, 622
ácidos orgánicos y, 44-47
ácidos y, 65-72
en ácidos nucleicos, 671
fuerzas de, 69-70
propiedades de, 40
Basicidad, 42, 270
predicción en reacciones de sustitución nucleófila de acilo, 401
Benceno, 215-216, 232, 241, 251, 258, 305, **323**, 332, 361
compuesto aromático, 240-241
enlazado en, 217
reacciones, 244-245
Bencilamina, 445
Benzamida, 445
Benzo[*α*]pireno, 325, 326
Benzocaína, 328
Beriberi, 595
Berzelius, Jöns Jakob, 1
***β*-caroteno**, 361, 363
***β*-cetoácido,** 484, 604
***β*-cetoéster, 472, 473**
***β*-clorobutiraldehído**, 342
***β*-endorfina**, 564, 580
***β*-D-fructofuranosa**, 553
***β*-glicósido**, 537
***β*-D-glucosa**, 532, 535-536, 548
***β*-hidroxialdehído, 469**
***β*-hidroxicetona, 469**
***β*-metilamino-L-alanina, 554**
***β*-oxidación, 633**
***β*-oxoguanina,** 684
***β*-selineno,** 661
Bicapa lipídica, 658
1,3-bifosfoglicerato, 636
Bimolecular, 266
Biodegradabilidad, 183
Biogeneración de fármacos, 688
Biopolímeros, 499
Bioquímica, 197
Biosíntesis, 422, 648-649, 680
Biot, Jean-Baptiste, 130
Biotina, 608-609
Bisfenol A, 518, 519
Bleomicina, 676
Bocio, 247
Bombykol, 149
Borohidruro de sodio, 442-443, 444
Botulismo, 88
Brocoli, 623
Bromación, 497
de alcanos, 487-488
Bromo, 115, 345
enlaces en, 13
1-bromobutano, 291, 489
2-bromobutano, 124-127, 155, 195, 283-284, 291, 489
Bromociclohexano, 338
Bromoetano, 272, 487
2-bromohexano, 189
3-bromohexano, 189, 190
Bromometano, 268

2-bromopentano, 188, 190, 285
3-bromopentano, 188, 190
5-bromouracilo, 690
Bromuro de alquilo, 264, 267, 270
Bromuro de cianógeno, 570, 571, 578, 580
Bromuro de etilmagnesio, 437
Bromuro de metil magnesio, 437
Bromuro de metilo, 267
Bromuro de propilmagnesio, 438
Bromuro de propilo, 290, 296
Buckyesferas, 243
Buho moteado, 439
1,3-butadieno, 513
Butanal, 438
1,3-butandieno, 503
Butano, 74-75, 99, 105, 485, 489, 491
Butano gauche, 105
Butanodiona, 433
Butanol, 336
1-butanol, 308, 338, 443
2-butanol, 304, 313, 381, 412, 437
Butanona, 371, 428, 491
1-buteno, 150, 212, 283
2-buteno, 150, 166-168, 196, 212, 283, 284, 338
***cis*-2-buteno,** 154, 163, 210, 313
***trans*-2-buteno,** 154, 163, 210, 313
***terc*-butil etil éter,** 296
***terc*-butil isobutil éter,** 316
***terc*-butil metil éter,** 318
butil propil éter, 296
Butillitio, 507
1-butino, 201, 205

C

Cabras, 395
Cadaverina, 77
Cadena lateral, 550
Cadenas laterales de aminoácidos, 582, 583, 628
Cafeína, 34
Café descafeinado, 494
Café y alcaloides, 327
Caliceno, 254
Calor de hidrogenación, 162
Cambio de energía Gibbs, 158
Campo magnético aplicado, 365
Campo magnético efectivo, 366
Cáncer de mama e inhibidores de la aromatasa, 472
Cancerígenos. *Ver* Cáncer
Cáncer
  agentes alquilantes como medicamentos, 330
  benzo[α]pireno, 325
  café descafeinado y, 494
  carcinogenia de un óxido de areno, 323-324
  de mama e inhibidores de la aromatasa 472
  enediinos, 199
  fármacos y efectos secundarios, 621
  nitrosaminas y, 87-88
  quimioterapia, 619-621, 454
  y reacciones por radicales, 493
  y talidomida, 142
  y taxol, 439
Carbanión, 13, 436
Carbinolamina, 447
Carbocatión primario, 184
Carbocatión secundario, 184
Carbocatión terciario, 184
Carbocatión, 13, 244, 307
  estabilidad de, 184-187, 191-192
  estabilidad para determinar la carcinogenia de un óxido de areno, 323-324
Carbohidrato complejo, 526
Carbohidrato simple, 526
Carbohidrato(s), 451, 525
  catabolismo de, 634-638
  clasificación de, 526-527
  química orgánica de, 525-546
  sobre las superficies celulares, 543-544
Carbón, 486
Carbón alílico, 151, **226**
Carbonato de difenilo, 518
Carbono α, 461, 476-479
Carbono anomérico, 532
Carbono β, 282
Carbono bencílico, 226
Carbono carbonilo, 398
Carbono primario, 77
Carbono secundario, 77
Carbono terciario, 78
Carbono tetraédrico, 21
Carbono vinílico, 151
Carbono(s)
  alílico, bencílico, 226
  combustibles fósiles y, 486
  diamante, grafito, grafeno y fullerenos, 24
  en compuestos orgánicos, 1-2
  enlaces de, 3-2
  isótopos, 3
  orbitales atómicos, 5
  primario, secundario y terciario, 78
  tetraédrico, 21
  y organismos vivos, 273
Carbonos ácidos, valores de pK_a de algunos, 426t
Carboxipeptidasas, 568, 571
Cardiolipina, 667
Carga formal, 12
Cargado negativamente, 3
Cargas separadas, 222
Carmustina, 667
Carson, Rachel, 264
Carvona, 141
(*R*)-(–)-Carvona, 432
(*S*)-(+)-Carvona, 432
Catabolismo
  de carbohidratos, 634-638
  de grasas, 631-634
  de proteínas, 639-640
  etapas de, 630-631
Catálisis electrostática, 589
Catálisis
  descrita, 168-169
  por enzimas, 169-170
Catalizador de Lindlar, 207-208, 208
Catalizadores, 168
  Ziegler-Natta, 510
Cataratas, 531
Catequinas, 495
Catión(es), 13
  alílico, bencílico, 226
  metilo, enlaces en, 26-27
Catión alilíco, **226**, 227
Catión bencílico, 226, 227
Catión etilo, 185
Catión metilo, 185
Catión radical, 340
Caucho de Goodyear, 513
Caucho, sintético, 500, 512-513
Cefalinas, 658
Celebrex, 411
Celobiosa, 538, 539
Células
  carbohidratos en la superficie de, 543
  como se activan los ácidos carboxílicos, 422-425
Celuloide, 500, 542
Centro asimétrico, 124
  causa de la quiralidad en las moléculas, 125
  isómeros con más de uno, 134-135
  isómeros con uno, 125
Ceras, 654
  de abejas, 654
  de carnauba, 654
Cetonas(s), 206, 313, 314, 339, 347, 385, 394, **431**
  acidez de, 463
  alquilación de cetonas asimétricas, 467
  nomenclatura de, 435
  reacciones con alcoholes, 449-451
  reacciones con aminas, 445-449
  reacciones con el ion cianuro, 441-442
  reacciones con el ion hidruro, 442-443
  reacciones con reactivos de Grignard, 437-438
Chardonnet, Louis, 500
Chocolate, 495, 628
Cianohidrina, 441, 442
Cianohidrina de la acetona, 441
Cianuro de alquilo, 418
Cianuro de hidrógeno, 442
Cianuro de isohexilo, 418
Cianuro de metilo, 418
Ciclamato de sodio, 545
Ciclo del ácido cítrico, 631, **641,** 642-644, 650
Cicloalcanos, 83, 486
  con tensión de ángulo, 100-101
  nomenclatura de, estructura, 83-86
Ciclobutadieno, 242
Ciclobutano, 101, 146
Ciclofosfamida, 330
Cicloheptatrieno, 243
Ciclohexano(s), 173, 174, 216, 488
  confórmeros de, 101-103
  disustituidos, confórmeros de, 106-109
Ciclohexanol, 229
Ciclohexanona, 433, 471, 476
Ciclohexanos disustituidos, 106-109
Ciclohexanos monosustituidos, 104-105
Ciclohexeno, 149, 183, 241, 356
2-ciclohexenona, 352-353
Ciclohexilamina, 230
Ciclooctatetraeno, 219, 242
Ciclopentadieno, 242, 243
Ciclopentano, 101, 243
Ciclopentanona, 483
Ciclopenteno, 149
Ciclopropano, 101, 336
Cicuta, 45
Ciencia de materiales, 500
Cinamaldehído, 431
Cinética del ion enolato, 467
Cinéticas, 157, **164**
  cómo de rápido se forma el producto, 164-165
Cisteína, 332, 565, 579
Cistina, 565
Citarabina, 685
Citocromo, 325
Citocromo de caballo, 567
Citocromo de la levadura, 567
Citocromo del chimpancé, 567
Citocromo del mono *Rhesus,* 567
Citocromo del pato, 567
Citocromo del pollo, 567
Citosar, 685
Citosina, 618, 669-670, 673, **683,** 685
Citrato, 642-643, 648
Citrato sintasa, 147
Citronelal, 663
Citronelol, 149, 663
Clonazepam, 449
Cloración
  de alcanos, 487-488
  vs. bromación, 497
Cloranfenicol, 147
Cloro, 115, 345
Cloroacetilo, 425
Cloroambucil, 330
3-clorobutanal, 432
1-clorobutano, 489
2-clorobutano, 146, 338, 489
Clorofilas a y b, 362
Clorofluorcarbonos (CFCs), 496
Clorometano, 35, 487
1-cloropropano, 374
Cloruro de acetilo, 401
Cloruro de alquilo, 264, 270
Cloruro de butanoilo, 443
Cloruro de hidrógeno, 204
Cloruro de isobutilo, 183-184
Cloruro de isopropilo, 78, 112
Cloruro de propionilo, 428
Cloruro de sodio, 7, 189, 292
Cloruro de *terc*-butilo, 183
Cloruro de vinilo, 503, 514
Cloruro(s) de acilo, 393, 396, 402-403, 420, 444
  reacciones con el ión hidruro, 443-444
  reacciones con reactivos de Grignard, 438,-441
CoASH, 424-425
Cocaína, 328
Codeína, 421
Código genético, 680
Codón de terminación, 680
Codones, 680
Coenzima A (CoASH), 424-425, 606
Coenzima B_{12}, 615, 616
Coenzimas, 593
  funciones químicas de, 594
  piridina nucleótido, 595-597
  vitaminas y, 593-594
Colágeno, 477-478
Colesterol, 109, 152, 495, 658
  centros asimétricos de, 135
  como la naturaleza sintetiza, 664-665
  estructura del esqueleto de, 84
  tratamiento para, 110
  y enfermedades del corazón, 110
Colina, 425
Colmena de abejas, 654
Color y espectro visible, 362-362
Combustibles fósiles, 486
Compuesto de referencia, 368
Compuesto Líder, 328
Compuesto(s) aromático(s), 240

Compuesto(s) heterocíclico(s), 595
Compuesto(s) iónico(s), 7
Compuesto(s) meso, 138
características de, 137-140
Compuestos, 393. *Ver también* compuestos específicos y tipos de compuestos.
con más de un grupo ácido, 70
los quirales son ópticamente activos, 130-132
mal olientes, 77
orgánicos. *Ver* compuestos orgánicos
organometálico, 435-436
Compuestos biorgánicos, 525
Compuestos carbonilos,
propiedades de, 399
reacciones con el ion hidruro, 442-445
reacciones con reactivos de Grignard, 437-441
reacciones de, 339-401, 435
reacciones sobre el carbono α de, 461-480
reactividades relativas de, 402-403, 434-435
Compuestos cíclicos, estereoisómeros de, 135-137
Compuestos orgánicos conductores de la electricidad, 511-512
Compuestos orgánicos, 1
conductores de la electricidad, 511-512
determinación de la estructura de, 339-340
enlaces simples en, 19-22
factores que afectan la solubilidad de, 94-96
grupos funcionales, 152-153
introducción a, 73-76
organización de lo que sabemos
química de carbohidratos, 525-546
reacciones de, 248, 480
sintéticos, 2
sobre las reacciones de, 248, 332, 480
Compuestos organometálicos, 435, **436**
Condensación aldólica, **470**, 477
Condensación Claisen cruzada, 475
Condensación Claisen, 472, 473-475, 478-479
Configuración, 119
Configuración electrónica, 4
Configuración R, 126, 127-129
Configuración S, 126, 127-129
Conformación de bucle, 573
Confórmero anti, 99
Confórmero de silla, 101
Confórmero eclipsado, 98
Confórmero escalonado, 98
Confórmeros Gauche, 99
Confórmeros, 97
de ciclohexano, 101-103
de ciclohexanos disustituidos, 106-109
de ciclohexanos monosustituidos, 104-105
eclipsado y escalonado, 98
Constante de disociación ácida, **42**
Constante de proporcionalidad, signo (∞), 265
Constante de velocidad, 164, 265
Control de la natalidad
Control de pulgas, 543
Copolímero aleatorio, 514
Copolímero alternado, 514
Copolímero anclado, 514
Copolímero en bloque, 514
Copolímeros, 514, 514
Corteza del árbol de tejo, 439-440
Cortisona, 253, 652
Crick, Francis, 668, 671
Criseno, 242
Cromatografía, 142
Cromatografía de capa fina (CCF), 559
Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), 348
Cromatografía de intercambio catiónico, 559, 560
Cromatografía de papel, 558, 559, 580
Crudo de petróleo, 95
Cuarteto, 373
Cumadina, 623
Cúpula geodésica, 243
Cura para la resaca, 606
Curl Jr., R.F., 243

D

D-arabinosa, 528, 529
D-lixosa, 529, 547
D-manosa, 528-530
Dacrón, 500, 517
Dalmane, 449
Dálmatas, 393, 414
DDT, 264
Debye (D), 10
Decano, 100
Definiciones de Brønsted-Lowry, 41
Deltrin, 524
Derivados del ácido carboxílico, 394, 395-397, 419
estructura de, 398
reactividades relativas de, 402-403
***α*,*β*-insaturado(s)**, 453
Derrame de aceite, 95
Desaminación, 683
Descarboxilación, **475**, 479, 611, 612
Descarboxilasa, 200
Deshidratación, 310, 334, 470-471
Deshidrogenasa, 598-599
Deshollinador, 326
Deslocalización electrónica, 224, 352-353
Desnaturalización, 577
5-desoxiadenosilcobalamina, 616
2-desoxiguanosina, 324
Desoxirribonucleótidos, 670
Desplazamiento químico, 368
valores característicos de, 369-371
Detergentes, 658
Determinación de la posición de equilibrio, 48-49
Dextrano, 541
Dextrógiro, 131
Diabetes
e insulina, 566
medición de los niveles de glucosa en, 531
sacarina y, 545
Diagrama de reacción, 156, 157, 166-168
ácido-base, 66
acopladas, 160
adición electrófila, 187-190
aumenta la cantidad de producto formado en, 159-160
catálisis, 168-169
catalizada por enzimas, 169-170, 581-584, 584-587
catalizadas por ácido, 194
competencia entre sustitución y eliminación, 289-291
de ácidos carboxílicos, 412-413
de aldehídos, 435
de aldehídos y cetonas con alcoholes, 449-451
de aldehídos y cetonas con aminas, 445-449
de alquenos, 153-157
de alquenos y alquinos, 182-183
de aminas, 413-414
de anhídridos, 420
de benceno, 244-245
de cetonas, 435
de cloruros de acilo, 403-404
de compuestos carbonilos con el ion hidruro, 442-445
de compuestos orgánicos, 248, 480
de derivados de ácidos carboxílicos, 399-401
de dienos, 235-237
de ésteres, 404-406
de nitrilos, 418-419
diagrama de reacción para el 2-buteno con HBr, 166-168
Diels-Alder, 238-240
el disolvente afecta, 292-294
estereoquímica de reacciones catalizadas por enzimas, 197-198
estereoquímica, 194-197, 266-268, 275, 285-286, 311
estereoselectiva, 285
etapas de iniciación, propagación y terminación, 488
intermolecular vs intramolecular, 279-280
los electrones deslocalizados afectan el producto de, 234-235
oxidación, 313
predicción del producto de ácido-base, 48
producto, qué rápido se forma, 164-165
productos de eliminación, 283-286
radical, en sistemas biológicos, 493-495
reacciones en el carbono a de compuestos carbonilos, 461-480
reducción, 160
regioselectiva, 187
S_N1, 273-276
S_N2, 265-269, 269-271
sustitución, eliminación, 263
velocidad de química, 166, 583
Diamante, hibridación de los átomos de carbono en, 24
Dianabol, 665, 666
Diasterómeros, 134, 528
Diazepan, 449
2,3-dibromobutano, 138
1,3-dibromopropano, 376
muestra el flujo de electrones, 153-157
1,1-dicloroetano, 372, 374
Diclorometano, 493, 494
Dicumarol, 622
Diels, Otto, 238
Dieno(s) aislado(s), 225, 235-236
Dieno(s) conjugado(s), 225, 235, 236-237
Dienófilo, 238
Dienos, 225, 332, 480
polimerización de, 512-513
reacciones de, 235-237
Dietil éter, 316, 318, 319, 358
5′-difosfato de adenosina (ADP), **423**, 424, 632, 635, 636, **670**
Digestión, 630
Dihidrofolato (DHF), 618, 683
Dihidrolipoato, 601, 605
Dihidrolipoil deshidrogenasa, 601
Dihidroxiacetona, 530
Dihidroxiacetona fosfato, 477, **592, 593,** 599, 632, 635
2,6-diisocianato de tolueno, 519
Dímero, 576
Dimetil cetona, 433
Dimetil éter, 116, 316
Dimetil sulfóxido, 294
Dimetil sulfuro, 329
Dimetil tereftalato, 500, 517
***N*,*N*-dimetilformamida,** 284
Dinucleótido de adenina y nicotidamida (NAD+), 595, 596-600
Dinucleótido de adenina y nicotidamida fosforilado (NADPH), 595, 596, 600
Dinucleótido de Flavina y Adenina (FAD), 600
Dinucleótido, 595, **671**
1,4-dioxano, 318
Dióxido de carbono, 32, 35
Dióxido de silicio, 273
Dipéptido, 549
Dipolo inducido, 90
Dipolo, 10
Disacáridos, 526, 538, 538-540
Disoluciones alcalinas, 40
Disoluciones amortiguadoras, 61
Disulfiram, 315
Disulfuro, 564
Diterpeno, 661
1,4-divinilbenceno, 523
Doble hélice, 673
Dobles enlaces aislados, 225
Dobles enlaces conjugados, 225
Doblete, 373
Donación de electrones por resonancia, 232
Donación de electrones, 352-353
L-DOPA, 200
Dopamina, 200
Dulcina, 545
dUMP, 683

E

Ecuación de velocidad, 265
Edulcorantes artificiales, 544-545
Efecto invernadero, 486
Efectos del disolvente, 292-294
Efectos electrónicos, 231-233
Efectos estéricos, 267, 271
Efedrina, 147
Eijkman, Christiaan, 595
Einstein, Albert, 4
Ejercicio y pH de la sangre, 61
Elastasa, 570, 588
Eldepril, 200

Electrófilo, 153, 154, 332
Electroforesis, 557
Electrón, 3
Electron(es), 3
deslocalizado, 55-56, 58
distribución de, 4-5
flujo de, muestra de flechas curvas, 153-157
localizada, deslocalizada, 214
núcleo, 5
valencia, 5
Electronegatividad, 9
fuerza de un ácido y, 49-52, 57
Electrones de valencia del nitrógeno, 13
Electrones deslocalizados, 55-56, **214**, 218
que afectan a los productos de reacción, 234-235
que afectan a los valores de pK_a, 228-230
aumentan la estabilidad, 225-227
explican la estructura del benceno, 215-216
Electrones internos, 5
Electrones localizados, 214
Electrones no enlazantes, 12
Electrones por, 53, 58, 68, **232**
Enamina(s), 604
Enantiómeros, 125, 138
como dibujar, 126
como separar, 142-143, 562
diferentes de las moléculas biológicas, 198-199
nomenclatura sistema R, S, 126-129
y diasterómeros, 134
Encefalina, 564
Encefalopatía bovina espongiforme (EBE), 575
Endonucleasas de restricción, 686
Endopeptidasa, 569
Enediina(s), 199, 497
Energía de deslocalización, 224
Energía de disociación del enlace, 19
Energía de resonancia, 224
Energía Gibbs, 158
Energía Gibbs de activación, 164
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), 575
Enfermedad de Gaucher, 688
Enfermedad de las vacas locas, 575
Enfermedad de Lou Gehrig, 554
Enfermedad de Parkinson, 200, 554
Enfermedad de Wilson, 143
Enfermedades del corazón y colesterol, 110
Enfermedad del hígado, 332
Enfermedades. *Ver también* enfermedades específicas.
aminoácidos y, 554
Enfisema, 61
Enflurane, 319
Enlace covalente polar, 9
Enlace de alta energía, 629-630
Enlace disulfuro, 564-565
Enlace doble
alquenos, 148
en el eteno, 22-23
Enlace glicosídico α-1,4′, 538
Enlace glicosídico α-1,6′, 540, 541
Enlace glicosídico β-1,4′, 539
Enlace glicosídico, 536
Enlace iónico(s), 6-7, **7**
Enlace N—H, 355
Enlace O—H, 355
Enlace sencillo carbono-carbono, 97-98
Enlace simple, 21
Enlace triple, 25
en etino, 24-26
Enlace(s) de hidrógeno, 92, 93, 95, 352-353
Enlace(s) Pi (π), 23
Enlace(s) sigma (σ), 16, 22
Enlace(s), 7, 37-39
absorción infrarroja, 351t
ángulos, 32-34
axial, ecuatorial, 102
benceno, 217
catión metilo, radical, anión, 26-27
covalente polar, 9
covalente, 8, 9-11
doble, 22-23
en agua, 29-30
en amoniaco, ion amonio, 28-29
en compuestos orgánicos, 3, 19-22
en halogenuros de hidrógeno, 30-31
estiramientos, flexiones, 350t. *Ver* enlaces triples
fuerzas de, 32-34
frecuencias de bandas de hidrógeno, 92
iónico y octeto, 6-7
longitudes, 32-34
Enlaces axiales, **102**, 103, 106
Enlaces covalentes, 6-7, **7, 8**, 18-19
Enlaces covalentes no polares, 8, 9-11
Enlaces ecuatoriales, 102, 103, 106
Enlaces peptídicos, 563
Enol, 206
Enovid, 385
Entalpía, 159
Entrecruzamiento, 513
Entropía, 159
Enzima regulatoria, 647
Enzima(s), 581, 169, **198**, 199
distinción de enantiómeros de moléculas biológicas, 198-199
estereoquímica de reacciones catalizadas por enzimas, 197-198
que escinden el ADN, 640
Enzimas de levadura, 305
Enzimas digestivas, 569
Epiclorhidrina, 518
Epimerización, 531
Epímeros, 528
Epinefrina, 331
1,2-epoxibutano, 336
Epóxido hidrolasa, 325
Epóxido(s), 281, 319, 334, 480
reacciones de sustitución nucleófila de, 319-322
Equilibrio
para reacciones ácido base, 48-49, 66
para reacciones de alquenos, 157-159
D-Eritrulosa, 529, 530
Escáner de RMI, 383
Escherichia coli, 576
Esclerosis múltiple, 660
Escorbuto, 534
Escualeno, 661, 665
Esfingolípidos, 659
Esfingomielina, 659
Espectro de masas, 340
fragmentación, 341-343
Espectro de RMN ^{13}C acoplado a protón, 381
Espectro de RMN ^{1}H, 367-368, 376-379, 385-392
Espectro electromagnético
espectroscopía y el, 348-349
Espectro infrarojo
bandas de absorción infraroja, 351
como interpretar, 358-359
diferencias en, 354
Espectro visible, color, 362-362
Espectrometría de masas, 340, 341
cromatografía de gases, 348
de alta resolución, para revelar fórmulas moleculares, 346
isótopos en, 345-346
Espectroscopía, 340, 348, 359, 360
infrarrojo, 350
RMN ^{13}C, 379-382
RMN ^{1}H, 364-365
UV/Vis, 363-364
y espectro electromagnético, 348-349
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), 340, 364
Espectroscopia infrarroja (IR), 340, 350
Espectroscopia RMN ^{13}C, 379-382
Espectroscopia RMN, 364-365
apantallamiento, 366
integración de señal, 371-372
Esqueletos estructurales, 83
Estabilidad
aumento por electrones deslocalizados, 225-227
carbocatión, 184-187, 191-192
de cationes alílicos y bencílicos, 226-227
de contribuyentes de resonancia, 222-223
radical, 488-489, 489
relativa de alquenos, 160-162
termodinámica y cinética, 165
Estabilidad cinética, 165
Estabilidad termodinámica, 165
Estado de espin-α, 365
Estado de espín β, 365
Estado de transición, 157, 167, 293
Estanolozol, 665
Estatinas, 110
Éster-α,β-bromomalónico, 561
Éster(es), 393, **396**, 402-403, 414
acidez de, 463
hidrólisis promovida por ion el hidróxido, 409-412
jabones y detergentes, 656-658
reacciones con el ion hidruro, 444-445
reacciones con reactivos de Grignard, 438-441
reacciones de, 404-406
y transesterificación, 406-409
Estereoisómeros, 116, 138, 213
de alquenos, 150
de compuestos cíclicos, 135-137
de compuestos con más de un centro asimétrico, 134
de compuestos con un centro asimétrico, 125
Estereoquímica
de polimerización, 510-511
de reacciones catalizadas por enzimas, 197-198
de reacciones de alquenos, 194-197
de reacciones de deshidratación, 313
de reacciones de sustitución por radicales, 491-492
de reacciones Diels-Alder, 240
Esteroides, 109, 664
Esteroides anabólicos, 665-666
Esteroides sintéticos, 665-666
Estiramiento infrarrojo, 351t
Estireno, 503, 514, 523, 524
Estradiol, 202, 472
Estrógeno, 472
Estrona, 253
Estructura cuaternaria, 567, 576
Estructura de resonancia, 218
Estructura del contribuyente de resonancia, 218
Estructura primaria, 567, **672**
Estructura secundaria, 567, 572-573
Estructura terciaria, 567, 574-575
Estructura(s) de Lewis, 12, 13-15, 37
Estructuras condensadas, 16
Estructuras de Kekulé, 16, 38, 217
Estructuras de resonancia, 55, 218, 252, 398
dibujo, 219-221, 255-260
predice la estabilidad de, 222-223
Etanal, 432
Etanamida, 397
Etano, 50, 73, 74, 488
ángulos de enlace, longitudes, fortaleza, 33t
Etanoato de etilo, 396
Etanoato de potasio, 396
1,2-etanodiol, 500, 517
Etanol, 116, 229, 305, 315, 364, 593
Etanonitrilo, 418
Etanotiol, 328
Etapa de iniciación, 488
Etapa determinante de la velocidad, 168
Etapa limitante de la velocidad, 168
Etapas de propagación, 488
Eteno (etileno), 50, 148, 152
ángulos de enlace, longitudes, fuerza, 33t
enlaces en, 22-23
Éter etílico, 336
Éter(es), 60, **76**, 89, 296, 297, **316**, 335, 480
anéstésicos, 319
nomenclatura de, 316-317
reacción de sustitución nucleófila de epóxidos, 319-322
reacción de sustitución nucleófila, 317-318
solubilidad en agua, 96
usados como disolventes, 318t
2-Etil-1-buteno, 286
Etil metil éter, 316**, 367**
5-Etil-3-octino, 210
Etil propil cetona, 433
Etil propil éter, 313
Etilbenceno, 357, 377
Etilciclopentano, 343-344, 485
Etilenglicol, 519
Etileno, 22, 149, 361
Etinil estradiol, 202

Etino (acetileno), enlaces en, 24-26, 49, 201, 203
ángulos de enlace, longitudes, fuerza, 33t
(*E*)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de 2-etoxietilo (Giv-Tan F), 360
1-etoxi-3-metilpentano, 316
2-etoxipropano, 290
3-etoxi-1-propanol, 336
Eudesmol, 667
Euforia del corredor, 564
Exopeptidasa, 568
Extracción de electrones por resonancia, 232
Extracción de electrones, 352-353

F
Fármacos (medicamentos) quirales, 143
Fenantreno, 242, 337
Fenil isotiocianato (PITC), 568
Fenilcetonuria (PKU), 545, 641
Fenilpiruvato, 641
Fenol, 229, 230, 324, 361
Fenol aromático, 473
Fenolftaleína, 553, 640, 641
2-fenoxietanol, 417
Fermentación, 305
Feromona, 149
Feromonas de insectos, 149
Fischer, Emil, 582
Flavoproteínas, 600
Flechas curvas, 46
Flechas, rectas, 46
Fleming, Sir Alexander, 416
Flunitrazepam, 449
Fluor, 497
enlaces en, 31
Fluorociclohexano, 173
Fluorofosfato de diisopropilo (DFP), 425
5-Fluorouracilo, 620
Fluoruro de alquilo, 270, 326
Flurazepam, 449
Food and Drug Administration (FDA)
ingesta diaria aceptable (IDA)
medicamentos aprobados, 201, 688
y fármacos de un solo enantiómero, 144
Forense, espectrometría de masas en ciencia, 348
Formación de peróxidos explosivos, 492-493
Formaldehído, 431, 432, 434, 437, 442, 520
Formato de sodio, 396
Fórmula perspectiva, 191, 26
Fortaleza del enlace, 16
Fosamax, 56
Fosfatidilcolina, 658
Fosfatidiletanolamina, 658
Fosfatidilserina, 658
Fosfato de acilo, 423, 628
intermedio acilo-enzima, 590, 636
Fosfato de piridoxal (PLP), 610, 611-615, 594
Fosfatos en química orgánica, 629-630
Fosfodiéster, 668
Fosfoenol piruvato, 637
Fosfoenolpiruvato, 636
Fosfoenolpiruvato, 647
Fosfofructoquinasa, 647-648
2-Fosfoglicerato, 636, 637
3-Fosfoglicerato, 636, 637
Fosfoglicérido, 658
Fosfolipasa, 659
Fosfolípido, 659
Fosfórico, 423, 629-630
Fosforilación oxidativa, 631, 644, 645
Fragmentación
espectro de masas, 341-343
patrones, 347-348
Fragmentos de restricción, 686
Franklin, Rosalind, 671, 672
Frecuencia, 349
bandas de absorción en IR, 351
espectroscopía de RMN ^{13}C, 380
espectroscopía de RMN ^{1}H, 366
infrarroja, 351
Fresas, 363
D-Fructosa, 526, 529, 531, 539, 548
L-Fructosa, 544
Fructosa-1,6-bifosfato, 626, 477
Fructosa-6-fosfato, 591, 635, 646
Fructosa, 590
Ftalatos, 519
Ftalimida de potasio, 396
L-Fucosa, 544
Fuerzas de Van der Waals, 90-93
Fuller, R. Buckminster, 243
Fullerenos, hibridación de los
Fulveno, 254
Fumarasa, 198
Fumarato, 601, 198, 640
Fundido-cis, 109
Furanosa, 533
Furanósido, 536

G
Gadolinio, 383
D-galactosa, 528, 544, 547
Galactosa, 650
Gas mostaza, 329, 330
Gas natural, 20, 329, 486
Gasoleo de calefacción, 486
Gasolina, número de octanos, 82
Genes, 675
Genjibre, 238
Genoma humano, 675
Geraniol, 661, 663
Giv-Tan F, 360
Gliceraldehído-3-fosfato
Gliceraldehído-3-fosfato, 477, 607, 625, 635, 636
Gliceraldehído, 131, 527
Glicerina, 520, 632, 655
Glicerol-3-fosfato, 632, 645
Glicina, 552, 553, 577, 579
Glicógeno, 541
Glicoproteínas, 543
Glicósido(s), 536, 537
Glifosato, 687
Glucocerebrósidos, 659
Glucólisis, 476, 590, 634, 635-637, 646
Gluconeogénesis, 476, 646, 647
***β*-D-glucopiranósido de etilo,** 536
Glucosa, 115, 305, 477, 525, 526, 635, 646-647, 650
la aldohexosa más estable, 535-536
D-Glucosa, 526, 528, 529, 530, 531, 532, 534-536, 539, 541, 547, 592
Glucosa-6-fosfato isomerasa, 590-591
Glucosa-6-fosfato, 635
***β*-D-glucósido de etilo,** 536
Glucurónidos, 548
Glutamato monosódico (GMS), 133
Glutamato, 611, 613, 621-622, 648
Glutation, 332, 566
Goma de butilo, 514
Grafeno, hibridación de los átomos de carbono en el, 24
Grafito, hibridación de los átomos de carbono en el, 183
Grasa(s)
son triglicéridos, 655-656
catabolismo de, 631-634
Grasa insaturada, 655
Grasas *trans*, 164
Gripe aviar, 685
Grupo acilo, **393**
Grupo alilo, 151, 152
Grupo alquilo, 203
Grupo bencilo, 396
Grupo carbonilo, **206**, 358, **393**, **395**, 475
Grupo funcional, 149, 152
como reaccionan los compuestos orgánicos dependiendo de, 152-153
Grupo nitro, 325
Grupo OH, 308-309
Grupo pirofosfato, 309
Grupo saliente, 263, 270
de alcoholes y éteres, 303
de derivados de ácidos carboxílicos, 402
o halogenuros de alquilo, 270
Grupo vinilíco, 151, 152
Guanina, 618, 669-670, 673, 684
Guerra química, 329
D-Gulosa, 529
Gutta-percha, 512

H
Halogenación, 245, 279
Halógeno(s), 487
Halogenuro de alquilo primario, 87, 290
Halogenuro de alquilo secundario, 87, 290
Halogenuro de alquilo terciario, 87, 288-289, 290
Halogenuro(s) de alquilo, **76**, **86**, 264, 277-278, 332, 333, 369, 467, 480
clasificación de, 87-88
como insecticidas, 331
estructura de, 88-89
los disolventes afectan en las reacciones, 293-294
mecanismo para S_N1 de, 274-275
planeación de la síntesis de, 189-190
reacciones de eliminación, 281-283
reactividades relativas de las reacciones, 287-288
solubilidad, 96
Halogenuro(s) de hidrógeno, 308
adición a alquenos, 183-184
adición a alquinos, 204-205
enlaces en, 30-31
Halogenuro(s) de metilo, 267, 467
Halotano, 319
Hebra molde, 677
Hebra sentido, 677
Helenalina, 454
Hemiacetales, 449, 451
Hemoglobina, 61, 531, 576
Heparina, 541
2,4-heptadieno, 150
2,6-heptadiona, 483
Heptano, 82
Heptosa, 526
Herbicida «roundup», 687
Herbicidas, resistencia a, 641
Herceptina, 621
Heroína, 2, 143, 421
Herplex, 685
Heterólisis, 487
2,4-hexadieno, 237
Hexanodial, 432
1,4-hexanodiamina, 516
1,6-hexanodiamina, 516
1-hexanol, 355
1-hexeno, 285
2-hexeno, 150, 189, 285
3-hexeno, 189, 190
2-hexino, 210
3-hexino, 205
Hexoquinasa, 583, 647
Hexosa, 526
HGPRT, 310
Hibridación, 20, 32-34, 50-51, 57-58, 67-68
Híbrido de resonancia, 55, 218, 220-221
Hidratación, 193
Hidrocarburo principal, 80
Hidrocarburo(s) insaturado(s), 148
propiedades físicas de, 203-204
Hidrocarburo(s) saturado(s), 148, 485
Hidrocarburo(s), 73
saturado, insaturado, 148
Hidrogenación, 160, 225
Hidrogenación catalítica, 160, 161
Hidrógeno *α*, 461
acidez de, 462-464
Hidrógeno alílico, 151
α-aceto-*α*-hidroxibutirato, 605
Hidrógeno fosfato, 629
Hidrógeno primario, 78
Hidrógeno secundario, 78
Hidrógeno vinílico, 151
Hidrólisis parcial, 568
Hidroxianisol butilado, 495
Hidróxido de sodio, 483
Hidroxiquinona, 494, 622
Hidroxitolueno butilado, 495
Hidruro de litio y aluminio, 444
Hidruro de sodio, 296
Hiperconjugación, 233
Histidina, 553, 563, 679
Homocisteína, 618
Homólisis, 487
Homopolímeros, 514
Homoserina, 597
Hormona(s), 109
insulina, 531
melatonina, 397
noradrenalina y adrenalina, 331
tiroxina, 247
Huella digital, 559
cromatográfica, 578
Hughes, Edward, 266

I
Ibufenaco, 94
Ibuprofeno, 94
D-Idosa, 528, 529
Idoxuridina, 685

Imagen especular no superponible, 125
Imagen especular superponible, 123-124, 125
Imágenes de resonancia magnética, 383
Imina(s), 445, 446-449
Impedimento estérico, 267
Indigo, 101
Indol, 553
Infecciones virales, 684
Ingeniería genética, 687, 688
Ingesta de chocolate en perros, 628
Ingesta diaria aceptable (**ADI**), 546
Ingold, Christopher, 266
Inhibidor alostérico, 648
Inhibidor basado en el mecanismo, 620
Inhibidor competitivo, 621
Inhibidor por retroalimentación, 647
Inhibidor radical, 494
Inhibidor suicida, 620
Inhibidores de COX-2, 410-411
Iniciador radical, 493
***α*, *β*-insaturado,** 451-452
Insecticidas
erradiación de termitas, 331
halogenuros de alquilo, 264
impulsos nerviosos, parálisis y, 425
Insulina, 531, 566
Integración, 372
Interacción Gauche, 99
Interacciones 1,3-diaxial, 104
Interacciones de apilamiento, 627
Interacciones dipolo-dipolo, 91, 92
Interacciones hidrofóbicas, 574
Interacciones no covalentes, 90-93
Interconversión ceto-enol, 206, 465, 466
Interconversión de anillo, 103
Intermedio, 167
Intermedio tetraédrico, 399, 400-401, 407, 408, 415
Intolerancia a la lactosa, 539
Inversión de la configuración, 268
Invertasa, 540
Ion acetato, 229
Ion amonio, enlaces en, 13, 28-29
Ion anilinio, 361
Ion etóxido, 271
Ion fenolato, 229, 361
Ion hidrógeno, 7
Ion hidronio, 12-13
Ion hidróxido, 337, 410
Ion hidruro, 7, 442-445
Ion mercurio (II), 328
Ion molecular, 340
Ion sulfonio, 329, 335
Ion *terc*-butóxido, 271, 296
Ion(es) enolato, 466
alquilación de, 467
Iones halogenuro y tamaño
Isobutano, 74-75
Isobutileno, 514
Isocitrato, 643, 644
Isoflurano, 319
Isoleucina, 626
Isomerasas *cis-trans*, 543
Isómero *cis*, 106, 112, **118**
Isómero *E*, 121
Isómero trans, 118
Isómero Z, 121
Isómeros, 116
con más de un centro asimétrico, 134-135
con un centro asimétrico, 125
isómeros *cis* y *trans*, 117
transposición de átomos en el espacio, 116-119
Isómeros *cis-trans*, 106
Isómeros constitucionales, 15, 75, 116, 187
Isómeros geométricos, 106, 117
designación usando el sistema *E*, *Z*, 120-123
Isoniazida, 628
Isopentano, 75
Isopentilamina, 355
Isopreno, 514, 661
Isoserina, 131
Isótopo(s), 3
abundancia natural de, en compuestos orgánicos, 345t
en espectrometría de masas, 345-346
masas exactas de algunos isótopos comunes 346t

J

Jabones, 657
y detergentes, 656-658
Jasmin, 396
Jugo de limón, 77

K

K_a, 42
Kekulé, Friedrich, 216, 217
Kelsey, Dr. Frances O., 141, 142
Ketamina, 143
Kevlar, 516
Klonopin, 449
Koshland, Daniel, 582
Kroto, H.W., 243
Kursanov, D.N., 249
Kuru, 575

L

Lactato, 639
Lactato de sodio, 131
Lactato deshidrogenasa, 364, 593
Lactosa, 547
Lámina plegada *β*, 573
Lámina plegada *β* antiparalela, 573
Lámina plegada *β* paralela, 573
Lana, 573
Lanosterol, 665
Látex, 512
Leche, intolerancia a la lactosa, 539
Lecitinas, 704
LED (**Diodo emisor de luz**, del inglés *Light emitting diode*), 512
Leinamicina, 676
Leucemia mieloide aguda, 199
Leucina encefalina, 564
Leucina, 626, 553, 564
Levógiro, 131
Levonorgestrel, 202
Lewis, G. N., 6
Lexano, 518
Librium, 448
Licopeno, 361, 363-364
Licra, 520
Lidocaina, 328
Liebre de mar, 279
Ligasa, 573
Limoneno, 141, 149, 652, 663
Linfoma de Hodgkin, 676
Lípido(s), 652
química orgánica de, 652-665
Lipitor, 110
Lipoato, 601, 605, 606
Lipoproteína de alta densidad, (HDL), 110
Lipoproteina de baja densidad (LDL), 110
Lisina, 553, 568, 577, 579
Lisozima, 170, 584- 587
Litio
usos clínicos de, 7
configuración electrónica de, 6, 11
Lluvia ácida, 40, 44, 486
Longitud de onda (λ), 349, **359**
Longitud del enlace, 18
Lorazepam, 449
Lord Kelvin, 159
Lovatatina, 110
Lufenuron, 543
Luz
espectro visible y color, 362-363
plano de luz polarizada, 130
polarímetro, 132-133
visible, 349

M

Malaria, 264
Malation, 425
Malato deshidrogenasa, 597
Malato, 198
Maleato, 198
Malonil-CoA, 478
Maltosa, 538, 547
Mapa de potencial electrostático, 11
Marconi, Guglielmo, 365
Margarina, 362
Mecanismo de la reacción, 154, 184
Medicamento antiinflamatorio no esteroidal (*Ver* **NSAIDs** por sus siglas en inglés)
Medicamentos (fármacos)
antibióticos, 618
antiviral, 684-685
aspirina, NSAIDs y COX-2
cáncer, efectos secundarios, 621
casualidad en el desarrollo de, 448
compuestos líder y, 328
coste, 201
heparina, 541
inhibidores, 410-411
nanocontenedores, 514
penicilina, 416-417
quiral, 143
taxol, 431
unión a sus receptores, 94
y perros antidrogas, 421
Melamina, 520
Melanina, 640
Melatonina, 397
Melfalan, 330
Melmac, 520
Membrana, 658, 659
Membranas celulares, 97
Mentol, 661, 663
2-mercaptoetanol, 328
Metaanfetamina («speed»), 141
Metabolismo, 627
ácidos grasos, 631-634
diferencias en, 628
tasa metabólica basal (TMB), 645
Metacrilato de metilo, 503
Metanal, 432
Metano, 73, 74, 92
enlaces en, 13-19
Metanoato de sodio, 396
Metanol, 299, 305, 521
Meticilina, 417
Metil propil éter, 290
Metil vinil cetona, 360, 361
3-metil-1-butanotiol, 328
Metilamina, 327, 428
Metilciclohexano, 104-160, 343-344, 356, 490, 497
Metilciclohexano axial, 105
Metilciclohexeno, 161
Metilmalonil-CoA mutasa, 616
Metilmalonil-CoA, 616, 651
Metilo, catión, radical, anión, hibridación de, 26-27
Metionina, 553, 571, 680
Metionina encefalina, 564
Metotrexato, 621
2-Metoxibutano, 316
Metoxiclor, 264
Metóxido de sodio, 39
2-Metoxipropano, 371
Mevacor, 110, 143
Mezcla racémica, 133, 142, 143, 491, 562-563
Micela, 657
Microondas, 349
Miel, 540
Mifegyne, 202
Mifepristona, 202
Modelo de ajuste inducido, 582
Modelo de la llave y la cerradura, 582
Modificación molecular, 328
Molécula bifuncional, 279
Molécula no polar, 19, 97
Molécula polar, 97
Moléculas
bifuncionales, 279
hidratación, 193-194
momentos dipolares de, 35-36
no polares, 19
quirales y aquirales, 123-124
Momento dipolar, 10, 35-36, 38, 351
Monoamina oxidasa, 200
5′-monofosfato de adenosina (AMP), 670
Monómero, 499, 506-507, 576
Monosacárido, 526, 527-528, 539
forman hemiacetales cíclicos, 532-534
reaccionan en disoluciones básicas, 530-531
Monoterpeno, 661
Morfina, 85, 421
síntesis, 2
Mostaza de nitrógeno, 330
Motrin, 113, 143, 411
Multiplicidad, 374
Músculo, 573
Mutarotación, 533
Mutasa, 615
Mylar, 517
Mylar aluminizado, 517

N

***N*-acetilglifosato**, 641
***N*-acetilglucosamina** (NAG), 507-508, 584
***N*-formilmetionina,** 690
***N*-glicósido,** 538
Naftaleno, 242
1-naftol, 337

2-naftol, 337
Nanocontenedor, 514
Naproxeno, 145
Naranja de metilo, 362
Natta, Giulio, 510
Neptuno, color azul de, 20
Neurotransmisor, 425
Neutrón, 3
Newman, proyección de, 97
Niacina, 595-600
Nickel Raney, 419
Nicotina, 38
Ninhidrina, 558, 560
Nitración, 245
Nitrilo(s), 418, 419
Nitrito de sodio, 87-88
Nitrobenceno, 232-233
Nitrocelulosa, 500
1-Nitropropano, 369
Nitrosaminas y cáncer, 87-88
Nobel, Alfred Bernhard, 288
Nombre común, 75
  de alquilos, 79
Nomenclatura IUPAC, 75
Nomenclatura sistemática, 75
  sistema *E*, *Z*, 121, 123
  sistema *R*, *S*, 126-129
2,8-nonadiona, 483
Noradrenalina, 331, 640
Norepinefrina, 331
Noretindrona, 202
Norlutin, Enovid, 385
Norplant, 202
Notaciones D y L, 527-528
Novocaína, 328
NSAIDs (del inglés nonsteroidal anti-inflammatory drugs), 60, 113, 410-411
Nucleofilia, 271
Nucleófilo(s), 153, 154, **271**, 332, 452
Nucleósido, 669, 671
Nucleótido, 595, 670, 671, 672
Número atómico, **3**
Número de octanos, 82
Número de onda, 349
Número másico, 3
Nuprin, 143, 411
NutraSweet, 545, 641
Nylon, 499, 516

O

Objetos quirales, 123-124, 125, 199
4-Octanol, 124
Oligonucleótido, 671
Oligopéptido, 549, 569
Oligosacárido, 526
Olor
  aldehídos y cetonas, 431
  compuestos malolientes, 77
  receptores, 141
Ondas de radio, 439
Opio, 2, 241
Opioides Kappa, 582
Ópticamente activo, 131
Ópticamente inactivo, 131
Orbitales atómicos, **4**, 15-16
  energías relativas de, 5
Orbitales, hibrido, hibridación, 20
Organismos genéticamente modificados (OGMs), 687
Organohalogenado(s), 279
Osteoporosis y Fosamax, 56
Oxacilina, 417
Oxaloacetato, 642, 647, 648
Oxidación de alcoholes, 313-316
Oxidasa, 200
Óxido de 4,5-benzo[α]pireno, 325
Óxido de 7,8- benzo[α]pireno, 325
Óxido de areno, 323, 324, 334
4-Óxido de benzodiacepina, 448
Óxido de benceno, 323, 324
Óxido de etileno, 320, 336, 337
Óxido de naftaleno, 337
Óxido de propileno, 509
Oxígeno
  en alcohol, 89
  carbonilo, 336
  carboxilo, 396
  electronegatividad, 329
  electrones de valencia, 8
  enlaces formados por, 12-13
Oxígeno carbonilo, 396, 398, 407
Ozono estratosférico, 496
Ozono, 496

P

PABA, 360
Packing, 94
Pandemia de gripe, 639
Pandemia de influenza, 685
Pantalones vaqueros, 101
Pantotenato, 424
Parafina(s), 486
Paration, 425
Pares de electrones solitarios, 12
Pargilina, 200
Parsalmida, 200
Pasteur, Louis, 142, 500
Pelagra, 596
Pelo, lacio o rizado, 566
Penicilamina, 143
Penicilinasa, 416
Penicilinas
  descubrimiento de, 416
  síntesis, 2
  usos clínicos de, 417
1,3-Pentadieno, 150
1,4-Pentadieno, 150
Pentano, 75, 100, 341, 342, 343, 345
2,4-Pentanodiona (acetilacetona), 433, 463, 484
2-Pentanol, 443
3-Pentanol, 304
2-Pentanona, 353, 437, 476
Penteno, 150
1-Penteno, 190, 284, 285
2-Penteno, 188, 190, 208, 284, 285, 286
2-Pentino, 201, 208
Pentosa, 526
Pentotal sódico, 319
Péptidos, 549
Perfluorocarbonos, 497
Peroxiácido, 320
Peróxido(s), 493
Peróxidos explosivos, formación de, 492-493
Perros antidrogas, 421
Peso atómico, 3
Peso molecular, 3
Pesticidas naturales vs sintéticos, 189
PET, 521
Petróleo, 486
PGH2, 411
pH, 43, 62
  de sangre, 61
  disoluciones variadas, 43t
  efecto en la estructura, 71
Pico base, 342
Picos de iones fragmentados, 342
Piranosa, 533, 548
Piranósido, 536
Piridoxamina, 613, 614
Pirimidina, 669-670
Pirofosfato, 478, 629, 663
Pirofosfato de dimetil alilo, 663
Pirofosfato de farnesilo, 663, 664, 667
Pirofosfato de geranilo, 663-664
Pirofosfato de isopentenilo, 663
Pirofosfato de tiamina (TPP), 603
Pirosecuenciación, 686, 687
Piruvato, 364, 603, 604, 608, 636-639, 648, 651
Piruvato descarboxilasa, 604
pK_a, 43, 44, 45, 46
  efecto de electrones deslocalizados, 228-230
  en determinación de la posición de equilibrio, 48-49, 66-67
  valores de pK_a de ácidos conjugados de grupos salientes de compuestos carbonilos, 394t
  valores de pK_a de aminoácidos valores de pK_a de carbonos ácidos, 462t
  y espectroscopía UV/Vis, 364
Plano de luz polarizada, 130
Plano de polarización, 130
Plano de simetría, 138
Plástico, 500
Plastificante, 504
Plegamiento erróneo de proteínas, 574-575
Plexiglás, 503
Polarímetro, 132
Poliacetileno, 512
Poliacrilonitrilo, 499
Poliamida, 515, 516-517
Poliamidas aromáticas, 516
Policarbonatos, 518
Policloruro de vinilo, 503
Polienos conjugados, 361
Poliéster Kodel, 517
Poliésteres, 499, **517**
Poliestireno, 500
Polietilentereftalato, 500, 517
Polihidroxialcanoatos (PHAs), 521-522
Polihidroxialdehído, 526
Polihidroxicetona, 526
Polimerización aniónica, 501
Polimerización catiónica, 501, 505-507
Polimerización por apertura de anillo, 509-510
Polimerización radical, 501, 501-504
Polimerización, 499
  crecimiento por cadena, 500-510
  crecimiento por etapas, 500, 515
  de dienos, 512-513
Polímero isotáctico, 510
Polímeros, 279, **499**
Polímeros atácticos, 510
Polímeros biodegradables, 521, 521-522
Polímeros conductores, 511
Polímeros de condensación, 515
Polímeros de crecimiento por cadena, 500, 501-510
Polímeros de crecimiento por etapas, 500, **515,** 515-520
Polímeros entrecruzados, 520
Polímeros sindiotácticos, 510
Polímeros sintéticos, 499, 500-522
Polímeros vinílicos, 501
Polímeros vivos, 508
  biodegradable, 521-522
  clases de polímeros de crecimiento por etapas, 515-520
  copolímeros, 514
  crecimiento en cadena, 500-510
  crecimiento por etapas, 515
  diseño, 519
  reciclado, 519
Polinucleótido, 671
Polioximetileno, 524
Polipéptido(s), 549, 565
  determinación de la estructura primaria de, 567-571
Polisacárido(s), 105, **526**, 540-542
Poliuretanos, 519-520
Pott, Percival, 326
Predicción de sus productos, 48
Premio Nobel, 288
Primavera Silenciosa (*Silent Spring*, Carson), 264
Principio de Le Châtelier, 159, 474
Procaina, 328
Producto de adición-1,2, 236
Producto de adición-1,4, 236, 237
Progesterona, 202, 432
Prolina, 553, 580
Propanal, 437
Propano, 74, **77**
1-Propanol, 437
2-Propanol, 193
1-Propanotiol, 328
Propeno, 149, 195, 283, 290
Propenonitrilo, 418
Propionil-CoA, 651
Propranolol, 143
Prostaglandina(s), 410-411, **614**
Protector solar, 360
Proteína(s), 549
  ARNs utilizados para biosíntesis, 678-679
  catabolismo de, 639-640
  desnaturalización, 577
  determinación de la estructura de, 567-571
  ejemplos de diversas funciones en los sistemas vivos, 550t
  errores de plegamiento, 574
  estructura cuaternaria, 576
  estructura secundaria, 572-574
  estructura terciaria, 574-575
  introducción a la estructura, 567
  la deslocalización electrónica afecta la forma de, 222
  y nutrición, 553
Proteínas fibrosas, 550
Proteínas globulares, 550
Protón metino, 370
Protón(es), 3, 7
  acoplado, 374
  químicamente equivalentes, 367
Protones acoplados, 374
Protones metileno, 370
Protones metílicos, 370
Protones químicamente equivalentes, 367
Protosterol, 665
Proyección de Haworth, 532, 534
Proyecciones de Fischer, 525, 527, 532

Proyecto del Genoma Humano, 685
Prozac, 143
Prueba analizadora de aliento, 315
Prueba quiral, **143**
D-psicosa, 530
PTH-aminoácido, 568
Puente disulfuro, 565, 566
Puente disulfuro intercadena, 565
Punto de ebullición (pe), 90
comparativo, 91t
de compuestos carbonilos, 399
halogenuros de alquilo, 92t
Punto de fusión (pf), 94
Punto Isoeléctrico (pI), 556, 557
Purina, 617, 669-670
Puromicina, 682
Putrescina, 77

Q

Química de polímeros, 500
Química Orgánica
de las vitaminas, 581
de lípidos, 652-665
de rutas metabólicas, 627-649
Química verde (sostenible), 183
Quimioterapia, 619-621, 454
Quimotripsina, 570, 579, 580, 588, 589, 634, 635

R

Racemato, 133
Racemización, 612
Radiación infrarroja, 349
Radical, 13
Radical bromo, 489
Radical cloro, 496
Radical primario, 488
Radical secundario, 488
Radical terciario, 488
Radical, 13
Radical(es), 485-497, **487**
bromo, 489
cloro, 496
reacciones en sistemas biológicos, 493-495
y ozono estratosférico, 496
Radical(es) libre(s), 13, **487**, 488
Rasagilina, 200
Rayón, 500
Rayos cósmicos, 348
Rayos γ, 348
Rayos gamma, 348
Rayos X, 348, 383
Reacción catalizada por ácido, **194**, 212
Reacción catalizada por enzima, 581-584
que involucra dos reacciones S_N2 secuenciales, 584
reminisencia de adición retro-aldol, 592-593
reminisencia de catálisis ácida hidrólisis de amida y éster, 588-590
reminisencia de catálisis básica transposición enediol, 590-591
Reacción de adición-1,2, 236
Reacción de adición-1,4, 236, 239-240
Reacción de adición electrófila, 155, **183**, 204 y 244
son regioselectivas, 187-190
Reacción de adición nucleófila, 435-442
Reacción de alcohólisis, **405**, 414-417
Reacción de Diels-Alder, 238, 239-240, 253-254
Reacción de eliminación, 263, 281
competición con sustitución, 289-291
de alcoholes: deshidratación, 310-313
de halogenuros de alquilo, 281-283
productos de, 283-286
y aminas, 326-327
Reacción de halogenación, 487
Reacción de hidrólisis, 405, 406-410, 414-417, 569
Reacción de oxidación, 313
Reacción de radicales en cadena, 488
Reacción de reducción, 160, 313, **443**
Reacción de sustitución electrófila, 244
Reacción de sustitución nucleófila, 265, 265, **306**, 334
activación a nivel celular de grupos OH para, 308-309
de acilo, **400,** 402, 412-413, 435
de éteres, 317-318
Reacción de transesterificación, 405, 406-409, 409, 411, 425, 521
Reacción de transferencia de protones, 41
Reacción endergónica, 158
Reacción endotérmica, 159
Reacción estereoselectiva, 285
Reacción exergónica, 158
Reacción exotérmica, 159
Reacción favorable, 158
Reacción intermolecular, 279
Reacción nucleófila de adición-eliminación, 446
Reacción regioselectiva, 187, 266, 275, 285, 311
Reacciones ácido-base, **41**, 66
Reacciones acopladas, 160, 637
Reacciones anabólicas, 597, 581
Reacciones catabólicas, 597, 627
Reacciones de sustitución, 263
en síntesis, 296
y aminas, 326-327
Reacciones E1, 282, 288-291, 311
Reacciones E2, 282, 288-291, 312
Reacciones en cadena, 500
Reacciones intermolecular vs intramolecular, 279-280, 583-584
Reacciones S_N1, 274, 293-294, 412
comparadas con reacciones S_N2, 277-278
de alcoholes, 307
escisión de éteres, 317-318
factores que afectan, 276
mecanismo para, 273-276
y halogenuros de alquilo terciarios, 288-289
Reacciones S_N2, 266, 294-295, 298, 312, 412
catalizadas por enzimas en dos etapas, 584-587
comparadas con reacciones S_N1, 277-278
de alcoholes, 307-308
factores que afectan, 269-271
mecanismo para, 265-269
y halogenuros de alquilo terciarios, 288-289
Reactivo de Edman, 568, 569, 571, 578, 580
Reactivo(s) de Grignard, 436, 437-441
Receptor, 94, **140**
Reciclado
polímero, 521
símbolos, 505
Reconocimiento molecular, 170, 525, 582, 599,
Regioquímica, 286
Regla del 13, 343
Regla de *N*+1, 373, 374-375
Regla del octeto, 6
Relación taxonómica y estructura primaria, 567
Replicación, 675
semiconservativa, 676
Replicación semiconservativa, 676
Representaciones estructurales de compuestos, 12-17
Resinas epóxicas, 518
Resolución de una mezcla racémica, 142, 562
Resonancia, 224
Riboflavina, 600- 603
Ribonucleótido de glicinamida, (GAR), 617
Ribonucleótido, 670
D-ribosa, 528, 529, 533, 547
Ribosa-5′-fosfato, 607, 617, 625
RMN ^{1}H (resonancia magnética nuclear de protón), 364, 365
señales, 369-370, 372
Rohypnol, 448, 449
Rotación específica, 133
Rotación observada, 132
Rotación
de algunos compuestos presentes en la naturaleza, 133t
isómeros *cis-trans* resultantes de, 117-119
observada, 132
sobre un enlace sencillo carbono-carbono, 97-100
RU-486, 202
Ruptura heterolítica de enlace, 487
Ruptura homolítica del enlace, 487
Rutas metabólicas, 160
Química Orgánica de, 627-649
regulación, 647

S

***S*-adenosilmetionina (SAM)**, 330, 332
Saborizante de canela, 432
Saborizante de Vainilla, 432
Sacárido, 526
Sacarina, 545
Sacarosa, 525, 539, 541
Sal carboxilato de amonio, 413
Salar de Uyuni, Bolivia, 7
SAMe, 332
Sangre
artificial, 497
contenido de alcohol, 315
disoluciones amortiguadoras, coagulación, 541
medicamentos coagulantes, 623
medición de los niveles de glucosa en diabetes, 531
tipo y compatibilidad, 543-544
Saponificación, 657
Saran, 514
Scrapie, 575
Secuenciador, 568
Seda, 500
Sedoheptulosa-7-P, 607
Selegilina, 200
Semialdehído del β-aspartato, 597
Semiquinona, 494
Serina, 578, 681-682
Sesquiterpeno, 661
Silicio, 273
Símbolos, reciclaje, 505
Simvastatina, 110
Síndrome de Lesch-Nyhan, 310
Síndrome de Reye, 60
Singlete, 373
Sinovial, 200
Síntesis de ácidos grasos, 631-632, **653**
más abundantes, 653t
omega, 654
Síntesis de Sterecker, 562
Síntesis del éster *N*-ftalimidomalónico, 561
Síntesis, reacciones de sustitución en, 296
Sistema de nomenclatura *E*, *Z*, 121, 123
Sistema *R*, *S* de nomenclatura, 126-129
Sitio activo, 581, **169**
Sitio de propagación, 502
Smalley, R. E., 243
Sócrates, 45
Solubilidad, 94
de compuestos orgánicos, factores que afectan, 94
Solvatación, 95, 292
Solvólisis, 276
Sopletes oxidoacetilénicos, 24
Spándex, 520
Succinato, 601, 643
Succinato deshidrogenasa, 602-603
Succinil-CoA, 616, 626, 643, 651
Sucralosa, 545, 546
Sulfanilamida, 618
Sulfato de coindritina, 548
Sulfonación, 246
Sulfonamida, 618
Sulfuro(s), 329, 335
Sumidero de electrones, 604
Sunette, edulcorante artificial, 545
Super Glue, 508
Supirdyl, 200
Surco mayor, 673
Surco menor, 673
***Substantia nigra*,** 200
Sustitución, 53
competición con eliminación, 289-291
Sustitución radical, 488
estereoquímica de las reacciones, 491-492
Sustituyente alquilo, **76**
Sustituyentes y fuerza del ácido, 53-54
Sustrato, 169, 581, 583, 593, 597-600
Sweet and Safe, 545
Sweet One, 545
Syntroid, 247

T

Talidomida, 141, 142
D-Talosa, 528, 529
Tamiflú, 146, 585, 685

Tamixofeno, 122
Tartrato de sodio y amonio, 142
Tasa metabólica basal (TMB), 645
Tautomerización, 206, 465, 476
Tautómero Ceto, 465
Tautómero enol, 465, 482
Tautómeros ceto-enol, 206
Tautómeros, 206, 464
Taxol, 431, 439
Teflón, 504
Telarañas, 549
Tenormina, 64
Tensión de ángulo, 100, 101
Tensión estérica, 99
Teratogénico, 142
Terminación, etapas de 488
Termitas, erradicando, 331
Termodinámica, 157
  cuánto producto se forma, 157-159
  del ion enolato, 467
Terpeno(s), 660, 660-661, 662-663
Terpenoide(s), 660
Tesla, Nikola, 365
Testosterona, 432, 665, 666
Tetraciclina, 124-125
Tetracloruro de carbono, 35
Tetrafluoroetileno, 504
Tetrahidrofolato (THF), 617, 618
Tetrahidrofurano (THF), 318
Tetrahidropirano, 318
Tetrámero, 576
Tetrametilsilano (TMS), 368
Tetraterpeno, 661
Tetrosa, 526
Thompson, William, 159
Tiamina, 595, 603-604
Tiazolina, 568
Tilenol, 94
Timidilato sintetasa, 618-619, 683
Timina, 618, 669-670, 673, 677, 685
Tioéster de acetilo, 478
Tioéster, 424
Tioéter, 329
Tiol(es), 328, 329, 335, 565
Tiopentotal sódico, 319
Tirosina, 200, 247, 552, 578, 640, 641
Tiroxina, 247
Traducción, 676, 682
Trans (anillos fundidos), 109
Transaminación, 613-614, 641
Transcetolasa, 607
Transcripción, 676, 677
Transferencia de cadena, 502
Transposición 1,2 de metilo, 192
Transposición de carbocatión, 191
Transposición de enediol, 531
Transposición de hidruro 1,2, 191
Transposición del pinacol, 338
Treonina, 566, 588, 134, 553
D-Treosa, 529
Triacilglicerol, 655
Tricloruro de fósforo, 422
Triestearina, 652
Trietilenmelamina (TEM), 338
5′-trifosfato de adenosina (ATP), 309, 423, 424, 597, **628**, 632, 635, 636, **670**,
  reacciones de transferencia de fosforilo, 628-630
Triglicérido, 655
Triglicérido mixto, 655
Triglicérido simple, 655
Trimetilamina, 77
Trimetoprima, 621
Triosa, 526
Triosa fosfato isomerasa, 625
Tripéptido, 549, 563, 577
Triplete, 374
Tripsina, 569, 570, 571, 578, 580, 588
Triptófano, 397, 553
Triterpeno, 661
Tromboxanos, 411
Tropocolágeno, 477
Tutoriales
  ácido-base, 65-72
  dibujo de estructuras de resonancia, 255-256
  dibujo de flechas curvas, 174-181

U

UDP-galactosa, 651
UDP-glucosa, 651
Ultravioleta, luz (UV), 349, **359,** 496
  y lociones protectoras del sol, 360
Ultravioleta/Visible (UV/Vis), unidades Dobson, 496
Unimolecular, 274
Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), 75
Uracilo, 618, 669-670, 677, 683
Urano, color azul de, 20
Urea, 1, 414, 577
Utilizando valores de *m*/*z*, 343-344
UV/Vis, espectroscopía, 363-364

V

Vaina de mielina y esclerosis múltiple, 660
Vainilla, 431, 432
Valina, 588, 626**,** 682
Valor base, 343
Valor *m*/*z* del ion molecular, 343-344
Velocidades relativas, 583
Veneno de serpiente, 659
Vernelopina, 454
Viagra, 449
Vicks Vapor, inhalador, 141
Vida media, 3
Vinilo, acetato de, 503, 524
Virus de inmunodeficiencia humano (VIH), 690
Virus de la hepatitis C, 332
Virus del ébola, 688
Vitamina A, 594, 652
Vitamina B_1, 595, 606, 603-608
Vitamina B_3, 596
Vitamina B_6, 610-615
Vitamina B_{12}, 615-617
Vitamina C, 43, 494, 495, 534, 548
Vitamina D, 594, 595
Vitamina E, 494, 495, 594
Vitamina H, 608-610
Vitamina K, 594, 621-622, 623
Vitamina KH_2, 621
Vitaminas, 581, *Ver también* vitaminas específicas.
  y coenzimas, 613-615, 594-595
Vulcanización, 513

W

Warfarina, 622
Washington, George, 44
Watson, James, 668, 671
Wilkins, Maurice, 671
Williamson, Alexander, 296
Williamson, síntesis de éteres, 296
Wöhler, Friedrich, 1

X

Xanax, 449
Xilocaina, 328
D-Xilosa, 529, 547
Xilulosa-5-P, 607

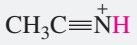
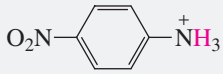
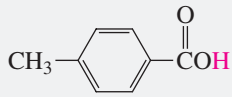
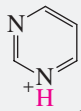
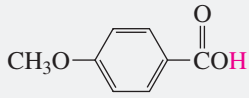
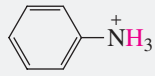
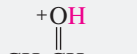
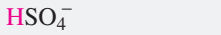
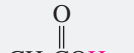
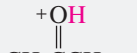
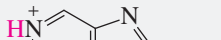
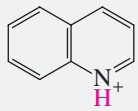
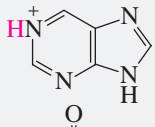
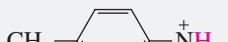
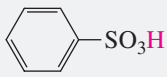
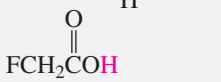
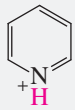
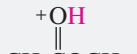
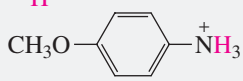
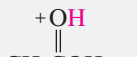
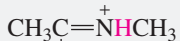
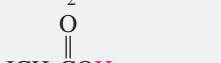
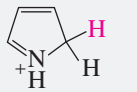
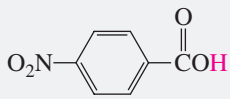
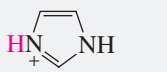
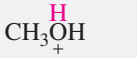
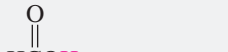
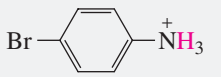
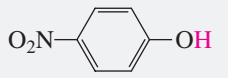
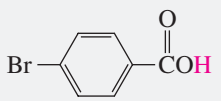
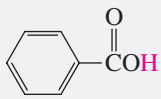
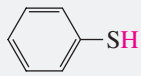
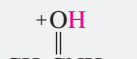
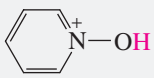
Y

Yodoperoxidasa, 247
Yodo
  electronegatividad, 51-52
  en la glándula tiroides, 247
Yoduro de
  alquilo, 264, 270
  etilo, 336
  metilo, 318
  octilo, 352
  propilo, 318
  trimetilsulfonio, 329

Z

Ziegler-Natta, catalizador de, 510, 511
Ziegler, Karl, 510
Zingibereno, 238, 661
Zocor, 110
Zwitterion, 555, **556,** 578

Valores de pK_a

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
	−10,1		1,0		4,3
HI	−10		1,0		4,5
HBr	−9		1,3		4,6
	−8		2,0		4,8
	−7,3		2,1		4,9
HCl	−7		2,5		5,1
	−6,5		2,7		5,2
	−6,5		2,8		5,3
	−6,1		2,9		5,5
H_2SO_4	−5		3,2		5,9
	−3,8	HF	3,2	$HONH_3^+$	6,0
	−3,6	HNO_2	3,4	H_2CO_3	6,4
	−2,4		3,4		6,8
	−2,5		3,8	H_2S	7,0
H_3O^+	−1,7		3,9		7,1
HNO_3	−1,3		4,0	$H_2PO_4^-$	7,2
CH_3SO_3H	−1,2		4,2		7,8
	0,0				
	0,2				
	0,64				
	0,79				

[a]El valor de pK_a se refiere al H en rojo en cada estructura.

(continúa)

Valores de pK_a (continuación)

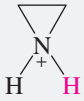
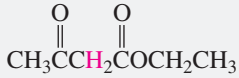
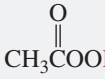
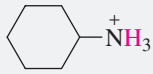
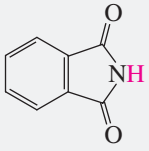
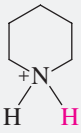
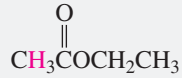
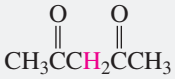
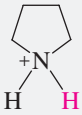
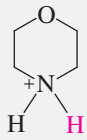
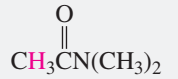
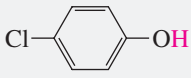
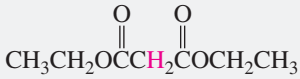
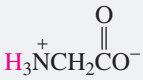
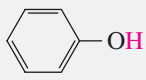
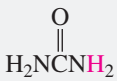
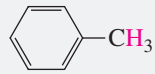
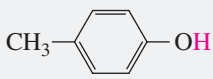
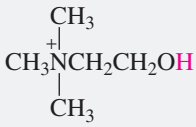
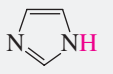
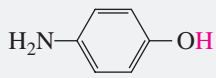
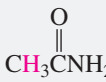
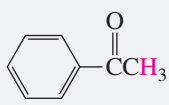
Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
	8,0		10,7		~17
$H_2NNH_3^+$	8,1	$CH_3NH_3^+$	10,7		17
	8,2		10,7	$(CH_3)_3COH$	18
	8,3	$(CH_3)_2NH_2^+$	10,7		20
$CH_3CH_2NO_2$	8,6		11,1		24,5
	8,9	$CH_3CH_2NH_3^+$	11,0	$HC{\equiv}CH$	25
$HC{\equiv}N$	9,1		11,3	$CH_3C{\equiv}N$	25
	9,3	HOOH	11,6		30
	9,4	HPO_4^{2-}	12,3	H_2	35
NH_4^+	9,4	CF_3CH_2OH	12,4	NH_3	36
$HOCH_2CH_2NH_3^+$	9,5		13,3		36
	9,8	$HC{\equiv}CCH_2OH$	13,5	CH_3NH_2	40
	10,0		13,7		41
	10,2		13,9		43
HCO_3^-	10,2		14,4	$CH_2{=}CHCH_3$	43
CH_3NO_2	10,2	CH_3OH	15,5	$CH_2{=}CH_2$	44
	10,3	H_2O	15,7		46
CH_3CH_2SH	10,5	CH_3CH_2OH	16,0	CH_4	60
$(CH_3)_3NH^+$	10,6		16	CH_3CH_3	> 60
			16,0		

Tabla Periódica de los elementos

	Grupos principales											Grupos principales					
	1A[a] 1	2A 2										3A 13	4A 14	5A 15	6A 16	7A 17	8A 18
1	1 **H** 1,00794																2 **He** 4,002602
2	3 **Li** 6,941	4 **Be** 9,012182										5 **B** 10,811	6 **C** 12,0107	7 **N** 14,0067	8 **O** 15,9994	9 **F** 18,998403	10 **Ne** 20,1797
			Metales de transición														
3	11 **Na** 22,989770	12 **Mg** 24,3050	3B 3	4B 4	5B 5	6B 6	7B 7	8B 8	8B 9	8B 10	1B 11	2B 12	13 **Al** 26,981538	14 **Si** 28,0855	15 **P** 30,973761	16 **S** 32,065	17 **Cl** 35,453	18 **Ar** 39,948
4	19 **K** 39,0983	20 **Ca** 40,078	21 **Sc** 44,955910	22 **Ti** 47,867	23 **V** 50,9415	24 **Cr** 51,9961	25 **Mn** 54,938049	26 **Fe** 55,845	27 **Co** 58,933200	28 **Ni** 58,6934	29 **Cu** 63,546	30 **Zn** 65,39	31 **Ga** 69,723	32 **Ge** 72,64	33 **As** 74,92160	34 **Se** 78,96	35 **Br** 79,904	36 **Kr** 83,80
5	37 **Rb** 85,4678	38 **Sr** 87,62	39 **Y** 88,90585	40 **Zr** 91,224	41 **Nb** 92,90638	42 **Mo** 95,94	43 **Tc** [98]	44 **Ru** 101,07	45 **Rh** 102,90550	46 **Pd** 106,42	47 **Ag** 107,8682	48 **Cd** 112,411	49 **In** 114,818	50 **Sn** 118,710	51 **Sb** 121,760	52 **Te** 127,60	53 **I** 126,90447	54 **Xe** 131,293
6	55 **Cs** 132,90545	56 **Ba** 137,327	71 **Lu** 174,967	72 **Hf** 178,49	73 **Ta** 180,9479	74 **W** 183,84	75 **Re** 186,207	76 **Os** 190,23	77 **Ir** 192,217	78 **Pt** 195,078	79 **Au** 196,96655	80 **Hg** 200,59	81 **Tl** 204,3833	82 **Pb** 207,2	83 **Bi** 208,98038	84 **Po** [208,98]	85 **At** [209,99]	86 **Rn** [222,02]
7	87 **Fr** [223,02]	88 **Ra** [226,03]	103 **Lr** [262,11]	104 **Rf** [261,11]	105 **Db** [262,11]	106 **Sg** [266,12]	107 **Bh** [264,12]	108 **Hs** [269,13]	109 **Mt** [268,14]	110 **Ds** [271,15]	111 **Rg** [272,15]	112 **Cn** [277]	113 [284]	114 **Fl** [289]	115 [288]	116 **Lv** [293]	117 [293]	118 [294]

*Lantánidos	57 ***La** 138,9055	58 **Ce** 140,116	59 **Pr** 140,90765	60 **Nd** 144,24	61 **Pm** [145]	62 **Sm** 150,36	63 **Eu** 151,964	64 **Gd** 157,25	65 **Tb** 158,92534	66 **Dy** 162,50	67 **Ho** 164,93032	68 **Er** 167,259	69 **Tm** 168,93421	70 **Yb** 173,04
†Actínidos	89 **†Ac** [227,03]	90 **Th** 232,0381	91 **Pa** 231,03588	92 **U** 238,02891	93 **Np** [237,05]	94 **Pu** [244,06]	95 **Am** [243,06]	96 **Cm** [247,07]	97 **Bk** [247,07]	98 **Cf** [251,08]	99 **Es** [252,08]	100 **Fm** [257,10]	101 **Md** [258,10]	102 **No** [259,10]

[a]Los encabezamientos de arriba (1A, 2A, etc.) son los más usados en América. Los de abajo (1, 2, etc.) son los recomendados por IUPAC.
Los nombres de los elementos 113, 115, 117 y 118 aún no se han decidido.
Las masas atómicas entre corchetes son las masas del isótopo más importante o más estable de los elementos radioactivos.

En el texto *Fundamentos de Química Orgánica 3.ª edición,* teniendo en cuenta a los estudiantes, se han organizado los contenidos con los siguientes objetivos:

- Los estudiantes deben entender cómo y por qué reaccionan los compuestos orgánicos de la forma en que lo hacen.
- Los estudiantes deben entender que las reacciones que aprenden en la primera parte del curso son las mismas reacciones que ocurren en los sistemas biológicos (esto es, en las células).
- Los estudiantes deben sentir lo divertido y excitante que es diseñar síntesis sencillas. (También es la forma de comprobar si han entendido la reactividad).
- Los estudiantes deben entender que la Química Orgánica es esencial para la biología, la medicina y para nuestra vida diaria.
- Para alcanzar estos objetivos, los estudiantes necesitan resolver tantos problemas como sea posible.

Para desterrar la impresión de que el estudio de la Química Orgánica consiste en la memorización de una enorme colección de moléculas y reacciones, este libro está organizado alrededor de características compartidas y conceptos unificados, resaltando los principios que se pueden aplicar una y otra vez. El deseo es que los estudiantes aprendan cómo aplicar lo que han aprendido a otros casos o situaciones, razonando su búsqueda de la solución antes que memorizar una multitud de fenómenos

Este libro viene acompañado de un código de acceso a MasteringChemistry.

ISBN 978-84-832-2979-8

PEARSON

pearson.es